

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

RYZARON, 100 mg, tabletki

RYZARON, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ryzaron, 100 mg, tabletki

Każda tabletki 100 mg zawiera 100 mg allopurynolu.

Ryzaron, 300 mg, tabletki

Każda tabletki 300 mg zawiera 300 mg allopurynolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna.

	Tabletka 100 mg	Tabletka 300 mg
Zawartość laktozy jednowodnej w tabletki (równoważna ilości laktozy w przeliczeniu na substancję bezwodną)	37,26 mg (35,39 mg)	111,80 mg (106,21 mg)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Ryzaron, 100 mg, białe do białawych, płaskie cylindryczne tabletki z linią dzielącą oraz wytłoczonymi symbolami „I” i „56” po każdej stronie linii podziału na jednej stronie i gładka na drugiej stronie, o średnicy około 8 mm.

Ryzaron, 300 mg, białe do białawych, płaskie cylindryczne tabletki z linią dzielącą oraz wytłoczonymi symbolami „I” i „57” po każdej stronie linii podziału na jednej stronie i gładka na drugiej stronie, o średnicy około 11 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 15 lat, Ryzaron 100 mg tabletki dodatkowo:

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Podawanie produktu leczniczego Ryzaron należy rozpocząć od małej dawki, np. 100 mg na dobę, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych. Początkową dawkę należy zwiększać tylko wtedy, gdy uzyskane stężenie moczanów w surowicy nie jest zadowalające. Szczególnie ostrożnie należy postępować w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek” oraz punkt 4.4).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

- 100 do 200 mg na dobę w stanach lekkich;
- 300 do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich;
- 700 do 900 mg na dobę w stanach ciężkich. W tym celu należy uwzględnić stężenie oksypurynolu w surowicy, ponieważ nie powinno ono przekraczać wartości 15 µg/mL (100 mikromoli).

Maksymalna dawka dobową allopurynolu wynosi 900 mg.

Aby zapewnić lepszą tolerancję, jednorazowa dawka allopurynolu nie powinna przekraczać 300 mg. Jeśli dawka dobową przekracza 300 mg allopurynolu i występują objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, właściwe może być rozważenie podawania produktu leczniczego w dawkach podzielonych.

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

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Klirens kreatyniny	Dawka dobową
> 20 mL/minutę	zwykła dawka
10 do 20 mL/minutę	100 do 200 mg na dobę
< 10 mL/minutę	100 mg na dobę lub dłuższe odstępy między dawkami

Należy wnikliwie uwzględnić możliwość występowania zaburzeń czynności nerek, leczenie należy rozpoczynać od dawki maksymalnie 100 mg na dobę i nie zwiększać jej do czasu, gdy odpowiedź w surowicy i (lub) częstość oddawania moczu okażą się niewystarczające.

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 jedna doba. Jeśli możliwe jest monitorowanie stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurynolu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynolu było mniejsze niż 100 mikromol/L (15,2 mg/L). Allopurynol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy dwa lub trzy razy w tygodniu, należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300-400 mg allopurynolu tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy stosować zmniejszone dawki. Zaleca się okresowe wykonywanie badań czynnościowych wątroby we wczesnym okresie leczenia.

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

Przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego zaleca się wyrównanie istniejącej hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii za pomocą allopurynolu. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie w celu utrzymania prawidłowej diurezy oraz rozważyć alkalinizację moczu, aby zwiększyć rozpuszczalność moczanów/kwasu moczowego w moczu. Dawkę allopurynolu należy ustalić w dolnym zakresie zalecanego dawkowania.

W przypadku pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie 4.2 „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”. Takie postępowanie może zmniejszyć ryzyko odkładania ksantyny i (lub) oksypurynolu, które mogą powikłać przebieg kliniczny choroby. Patrz także punkty 4.5 i 4.8.

Pacjenci z reakcjami skórnymi

W przypadku wystąpienia reakcji skórnych podawanie allopurynolu należy *natychmiast* przerwać. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych można przywrócić podawanie allopurynolu w małej dawce (np. 50 mg na dobę) po starannym rozważeniu ryzyka. Następnie można stopniowo zwiększać dawkę, monitorując występowanie reakcji skórnych i innych ewentualnych działań niepożądanych. W razie nawrotu wysypki należy odstawić allopurynol *na stałe*, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia nasilonych reakcji skórnych (patrz punkt 4.8).

Zalecenia dotyczące monitorowania: Dawkowanie należy dostosowywać, monitorując stężenie moczanów w surowicy i stężenie moczanów/kwasu moczowego w moczu w odpowiednich odstępach czasu.

Sposób podawania

Podanie doustne. Tabletki należy przyjmować, popijając dużą ilością płynu.

Allopurynol należy przyjmować doustnie raz na dobę. W celu zwiększenia tolerancji ze strony przewodu pokarmowego, produkt leczniczy należy przyjmować po posiłku. Jeśli dawka dobową przekracza 300 mg i występują objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, właściwe może być stosowanie dawkowania 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 allopuryinol mogą przejawiać się w różnorodny sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi - DRESS) oraz SJS/TEN.

Reakcje te są rozpoznaniem klinicznym, a ich postaci kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji. W razie wystąpienia takiej reakcji na dowolnym etapie leczenia, należy natychmiast odstawić allopuryinol. Pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN nie należy ponownie narażać na kontakt z produktem leczniczym. Stosowanie kortykosteroidów może korzystnie wpływać na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości.

*Allel HLA-B*5801*

Wykazano, że allel HLA-B*5801 wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zespołu nadwrażliwości na allopuryinol oraz SJS/TEN. Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się istotnie między populacjami etnicznymi i wynosi do 20% w populacji chińskiej (Han), 8–15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1–2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego.

Przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem należy rozważyć wykonanie badania przesiewowego w kierunku HLA-B*5801 u pacjentów należących do grup etnicznych, w których częstość tego allelu jest podwyższona. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości u tych pacjentów. Jeżeli nie ma możliwości wykonania 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. Skuteczność stosowania genotypowania nie została ustalona w innych populacjach.

U pacjentów, u których wiadomo, że są nosicielami allelu HLA-B*5801 (szczególnie pochodzenia chińskiego Han, tajskiego lub koreańskiego), nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko. Wymagana jest zwiększona czujność w kierunku objawów zespołu nadwrażliwości (DRESS) lub SJS/TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów. Pacjenci, u których wynik testu HLA-B*5801 jest ujemny, nadal obarczeni są niewielkim ryzykiem wystąpienia SJS/TEN.

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

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek należy stosować zmniejszone dawki (patrz punkt 4.2). U pacjentów leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego lub niewydolności serca, na przykład diuretykami lub inhibitorami ACE, może występować współistniejące pogorszenie czynności nerek, dlatego u tych pacjentów allopuryinol należy stosować ostrożnie.

Przewlekła niewydolność nerek oraz jednoczesne stosowanie diuretyków (w tym diuretyków tiazydowych) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SJS/TEN indukowanych allopurynolem oraz innych ciężkich reakcji nadwrażliwości. Pacjenta należy uważnie monitorować, a w przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności nerek może zaistnieć konieczność dostosowania dawki allopurynolu (patrz punkt 4.2).

Hiperurykemia bezobjawowa

Sama hiperurykemia bezobjawowa na ogół nie stanowi wskazania do stosowania allopurynolu. Modyfikacja podaży płynów oraz diety, a także leczenie przyczyny podstawowej mogą doprowadzić do normalizacji stężenia kwasu moczowego.

Ostre napady dny moczanowej

Leczenia allopurynolem nie należy rozpoczynać do czasu całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny, ponieważ może to spowodować wystąpienie kolejnych napadów.

W początkowej fazie leczenia allopurynolem, podobnie jak w przypadku leków urykozurycznych, może dojść do wywołania ostrego napadu dny. Dlatego zaleca się profilaktyczne podawanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zapoznać się ze szczegółowymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, ostrzeżeń i środków ostrożności w literaturze fachowej.

Jeżeli u pacjentów przyjmujących allopurynol wystąpi ostry napad dny, leczenie allopurynolem należy kontynuować w dotychczasowej dawce, a sam napad należy leczyć odpowiednim lekiem przeciwzapalnym.

Allopurynolu nie należy przepisywać pacjentom leczonym azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, chyba że dawka tych produktów leczniczych zostanie zmniejszona do 25% zwykle stosowanej dawki (patrz punkt 4.5). Allopurynol należy natychmiast odstawić w przypadku wystąpienia wysypki lub innych objawów nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Odkładanie się złogów ksantynowych

W stanach, w których tempo powstawania moczanów jest znacznie zwiększone (np. choroba nowotworowa i jej leczenie, zespół 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 poprzez zapewnienie odpowiedniego nawodnienia w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych

Prawidłowa terapia allopurynolem prowadzi do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych w miedniczce nerkowej, co wiąże się z niewielkim ryzykiem ich zaklinowania w moczowodzie.

W trakcie leczenia dny i kamicy moczanowej dobową objętość moczu musi wynosić co najmniej 2 litry, a pH moczu musi zawierać się w zakresie 6,4-6,8.

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.

Nietolerancja laktozy

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-merkaptopuryna i azatiopryna: W przypadku jednoczesnego podawania allopurynolu dawkę 6-merkaptopuryny lub azatiopryny należy zmniejszyć do 25% zwykle stosowanej dawki. Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej i hamuje metaboliczną inaktywację azatiopryny oraz 6-merkaptopuryny. Stężenia tych substancji we krwi mogą osiągać poziomy toksyczne, jeśli nie zostanie zastosowana odpowiednia redukcja dawki.

Widarabina (Arabinozyd Adeninowy): Dostępne dane sugerują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny. W przypadku jednoczesnego podawania obu leków konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i leki zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów: Oksypurynol, który jest głównym metabolitem allopurynolu i wykazuje działanie terapeutyczne, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego też produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów, takie jak probenecyd, lub salicylany stosowane w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszać skuteczność terapeutyczną allopurynolu, jednak znaczenie tego działania należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid: W przypadku jednoczesnego stosowania allopurynolu i chlorpropamidu u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek może wystąpić zwiększone ryzyko przedłużonego działania hipoglikemizującego, ponieważ allopurynol i chlorpropamid mogą konkurować o wydalanie w kanalikach nerkowych.

Antagoniści kumaryny: Zgłaszano rzadkie przypadki nasilenia działania warfaryny oraz innych leków przeciwzakrzepowych z grupy kumaryny podczas równoczesnego stosowania z allopurynolem. Dlatego wszyscy pacjenci otrzymujący leki przeciwzakrzepowe powinni być starannie monitorowani.

Fenytoina: Allopurynol może hamować wątrobową oksydację fenytoiny, jednak znaczenie kliniczne tego działania nie zostało wykazane.

Teofilina: Zgłaszano zahamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm tej interakcji może wynikać z udziału oksydazy ksantynowej w biotransformacji teofiliny u ludzi. U pacjentów rozpoczynających leczenie allopurynolem lub zwiększających jego dawkę należy monitorować stężenia teofiliny.

Ampicylina lub amoksycylina: Zgłaszano zwiększoną częstość występowania wysypek skórnych u pacjentów otrzymujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę oraz allopurynol w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi obu leków. Przyczyna tego zjawiska nie została ustalona. Zaleca się jednak, aby u pacjentów stosujących allopurynol, jeśli to możliwe, zastosować alternatywę dla ampicyliny lub amoksycyliny.

Cytostatyki: Podczas jednoczesnego podawania allopurynolu i cytostatyków (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) dyskrazje krwi występują częściej niż podczas stosowania tych substancji czynnych w monoterapii. Dlatego zaleca się regularne monitorowanie morfologii krwi.

Cyklosporyna: Dane z doniesień sugerują, że podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem może dochodzić do zwiększenia stężenia cyklosporyny w osoczu. W przypadku jednoczesnego stosowania należy brać pod uwagę możliwość nasilenia toksyczności cyklosporyny.

Dydanozyna: U zdrowych ochotników oraz u pacjentów z zakażeniem HIV otrzymujących didanozynę, jednoczesne podawanie allopurynolu (300 mg na dobę) prowadziło do około dwukrotnego zwiększenia wartości C_{max} i AUC didanozyny, bez wpływu na końcowy okres półtrwania. Jednoczesne stosowanie tych dwóch produktów leczniczych generalnie nie jest zalecane. Jeśli równoczesne podanie jest nieuniknione, konieczne może być zmniejszenie dawki didanozyny oraz ścisłe monitorowanie pacjenta.

Diuretyki: Zgłaszano interakcję między allopurynolem a furosemidem, prowadzącą do zwiększenia stężenia moczanu w surowicy oraz stężenia oksypurynolu w osoczu. Pacjenci powinni być starannie monitorowani, a dawka allopurynolu może wymagać dostosowania na podstawie wyników badań czynności nerek oraz stanu klinicznego pacjenta (patrz punkt 4.2).

Przewlekła niewydolność nerek oraz jednoczesne stosowanie diuretyków (w tym tiazydowych) mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SJS/TEN indukowanego allopurynolem oraz innych ciężkich reakcji

nadwrażliwości. Pacjenci powinni być starannie monitorowani, a dawka allopurynolu może wymagać dostosowania w przypadku pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Inhibitory ACE: Zgłaszano zwiększone ryzyko reakcji nadwrażliwości podczas jednoczesnego stosowania allopurynolu i inhibitorów ACE, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednoczesne stosowanie allopurynolu i kaptoprylu może zwiększać ryzyko reakcji skórnych, szczególnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Równoczesne stosowanie z inhibitorami ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka leukopenii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Wodorotlenek glinu: W przypadku jednoczesnego stosowania wodorotlenku glinu działanie allopurynolu może być osłabione. Między przyjęciem obu produktów leczniczych należy zachować co najmniej 3-godzinną przerwę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania allopurynolu u kobiet w ciąży. Badania toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazały działanie teratogenne w jednym badaniu (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy może być stosowany w okresie ciąży tylko wtedy, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a korzyści płynące z leczenia dla matki przewyższają ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Wykazano, że stężenia allopurynolu i oksypurynolu w mleku kobiety przyjmującej allopurynol w dawce 300 mg na dobę, wynosiły odpowiednio 1,4 mg/L i 53,7 mg/L. Nie zaobserwowano wpływu na niemowlę. Nie zaleca się stosowania allopurynolu w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak wystarczających danych klinicznych dotyczących wpływu allopurynolu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na występowanie działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy i ataksja u pacjentów przyjmujących allopurynol, należy zachować szczególną ostrożność do czasu upewnienia się, że allopurynol nie wpływa niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub wykonywania niebezpiecznych czynności.

4.8 Działania niepożądane

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

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 leku do obrotu określono jako występujące rzadko lub bardzo rzadko. Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób:

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)

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

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych		
Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo rzadko	Czyracność
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	Agranulocytoza ¹ Granulocytoza Trombocytopenia ¹ Niedokrwistość aplastyczna ¹ Leukopenia Leukocytoza Eozynofilia Aplazja układu czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcje nadwrażliwości ²
	Bardzo rzadko	Chłoniak angioimmunoblastyczny z komórek T ³ Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Cukrzyca Hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo rzadko	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo rzadko	Śpiączka Porażenia Ataksja Neuropatia obwodowa Parestezje Senność Ból głowy Zaburzenia smaku
	Częstość nieznana	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko	Zaćma Zaburzenia widzenia Zmiany w obszarze plamki żółtej
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko	Zawroty głowy pochodzenia obwodowego
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	Dławica piersiowa Bradykardia
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Wymioty ⁴ Nudności ⁴ Biegunka
	Bardzo rzadko	Krwawe wymioty Biegunka tłuszczowa Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Zmiana częstości wypróżnień
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby ⁵

	Rzadko	Zapalenie wątroby (w tym martwica wątroby i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁵
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka ⁶
	Bardzo rzadko	Obrzęk naczynioruchowy ⁷ Wysypka polekowa Łysienie Zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	Bóle mięśniowe
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Kamica moczowa
	Bardzo rzadko	Krwiomocz Azotemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Niepłodność mężczyzn Zaburzenia wzrodu Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo rzadko	Obrzęki Złe samopoczucie Osłabienie Gorączka ⁸
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi ⁹

¹ Otrzymano bardzo rzadkie zgłoszenia dotyczące trombocytopenii, agranulocytozy oraz niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u osób z zaburzoną czynnością nerek i (lub) wątroby, co podkreśla konieczność zachowania szczególnej ostrożności w tej grupie pacjentów.

² Opisywano występowanie opóźnionej, wielonarządowej reakcji nadwrażliwości (znanej jako zespół nadwrażliwości lub DRESS), z gorączką, wysypką, zapaleniem naczyń, limfadenopatią, pseudochłoniakiem, bólami stawów, leukopenią, eozynofilią, powiększeniem wątroby i śledziony, nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych oraz zespołem zanikania dróg żółciowych (destrukcja i zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), występującymi w różnych kombinacjach. Inne narządy również mogą być zajęte (np. wątroba, płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy, jelito grube). Bardzo rzadko zgłaszano ostry wstrząs anafilaktyczny. Reakcje te mogą wystąpić w dowolnym momencie leczenia. Allopuryinol należy odstawić NATYCHMIAST I NA STAŁE. Nie należy wykonywać badań immunologicznych u pacjentów z zespołem nadwrażliwości lub SJS/TEN. Kortykosteroidy mogą pomóc złagodzić skórne objawy nadwrażliwości. W przypadkach uogólnionych reakcji nadwrażliwości zwykle współistniały zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby, zwłaszcza w sytuacjach zakończonych zgonem.

³ Bardzo rzadko opisywano chłoniaka T-komórkowego angioimmunoblastycznego po wykonaniu biopsji z powodu uogólnionej limfadenopatii. Zmiana ta wydaje się ustępować po odstawieniu allopurynolu.

⁴ We wczesnych badaniach klinicznych zgłaszano nudności i wymioty. Późniejsze doniesienia sugerują, że reakcja ta nie stanowi istotnego problemu i można jej uniknąć, przyjmując allopuryinol po posiłku.

- ⁵ Zgłaszano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych objawów bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości.
- ⁶ Reakcje skórne są najczęstszymi działaniami niepożądanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą mieć charakter świądowy, plamisto-grudkowy, czasem łuszczący się, czasem plamicy, a rzadko złuszczaający, jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwiczne oddzielanie się naskórka (SJS/TEN). Allopurynol należy odstawić NATYCHMIAST u każdego pacjenta, u którego występują objawy SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości. Największe ryzyko SJS, TEN i innych poważnych reakcji nadwrażliwości występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Najlepsze wyniki uzyskuje się dzięki wczesnemu rozpoznaniu i natychmiastowemu odstawieniu leku podejrzanego. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych allopurynol może być ponownie wprowadzony, jeśli jest to konieczne, w małej dawce (np. 50 mg na dobę), zwiększanej stopniowo (patrz punkt 4.2). Należy rozważyć wykonanie testu na obecność allelu HLA-B*58:01 przed ponownym wprowadzeniem allopurynolu. Jeśli wysypka wystąpi ponownie, allopurynol należy odstawić NA STAŁE, gdyż mogą wystąpić cięższe reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8 — Zaburzenia układu immunologicznego). Jeżeli nie można wykluczyć SJS/TEN lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie wprowadzać allopurynolu ze względu na ryzyko ciężkiej lub śmiertelnej reakcji. Rozpoznanie kliniczne SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości pozostaje podstawą decyzji terapeutycznych.
- ⁷ Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, zarówno z objawami uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez nich.
- ⁸ Zgłaszano występowanie gorączki, zarówno z objawami uogólnionej reakcji nadwrażliwości na allopurynol, jak i bez nich (patrz punkt 4.8 — Zaburzenia układu immunologicznego).
- ⁹ W badaniach, w których obserwowano zwiększenie stężenia tyreotropiny (TSH), nie stwierdzano wpływu na stężenie wolnej tyroksyny (FT4) ani wartości TSH wskazujących na subkliniczną niedoczynność tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Zgłaszano przypadki spożycia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych. U pacjenta, który zażył 20 g allopurynolu, zgłaszano objawy przedmiotowe i podmiotowe między innymi nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia.

Postępowanie

Wchłonięcie dużych dawek allopurynolu może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba że jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze, a zwłaszcza 6-merkaptopurynę i (lub) azatioprynę. Właściwe nawodnienie organizmu zapewnia utrzymanie optymalnej diurezy i wspomaga wydalanie allopurynolu oraz jego metabolitów. W razie konieczności można zastosować hemodializę. Jest to skuteczne tylko wtedy, gdy przedawkowanie zostanie rozpoznane natychmiast.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: 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. Inne metabolity allopurynolu obejmują rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Allopurynol jest czynny po podaniu doustnym i szybko wchłania się z górnego odcinka przewodu pokarmowego. W badaniach wykazywano obecność allopurynolu w osoczu po 30 - 60 minutach od podania produktu leczniczego. Biodostępność produktu leczniczego ocenia się na 67% do 90%. Maksymalne stężenie allopurynolu w osoczu występuje zwykle po około 1,5 godziny po doustnym podaniu allopurynolu, lecz szybko ulega obniżeniu i jest ledwie wykrywalne po 6 godzinach. Maksymalne stężenie oksypurynolu w osoczu występuje zwykle po 3 do 5 godzinach po doustnym podaniu allopurynolu i utrzymuje się znacznie dłużej.

Dystrybucja

Allopurynol wiąże się z białkami osocza w nieznacznym stopniu, dlatego też zmiany w wiązaniu produktów leczniczych przez białka osocza nie wpływają znacząco na klirens allopurynolu. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 L/kg, co świadczy o stosunkowo znacznym wychwycie przez tkanki. Nie określono stężeń allopurynolu w tkankach ludzkich, jednak możliwe jest, że największe stężenia allopurynolu i oksypurynolu osiągane są w wątrobie i 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 w ciągu 48-72 godzin. Allopurynol ulega wydaleniu 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 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 z moczem w postaci niezmienionej, ale okres półtrwania tego związku jest długi, ponieważ ulega on wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opisywane wartości

okresu półtrwania wynoszą od 13 do 30 godzin. Powodem tych dużych rozbieżności mogą być różnice między użytymi metodami badań i (lub) różnice wartości klirensu kreatyniny badanych pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu zmniejsza się znacznie u pacjentów z niewydolnością nerek, co zwiększa stężenie produktu leczniczego w osoczu w przypadku długotrwałego stosowania.

U pacjentów z zaburzeniami czynności 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 „Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek”).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach długotrwałe stosowanie dużych dawek allopurynolu prowadziło do powstawania złogów ksantynowych (kamicy moczowa), które powodowały zmiany morfologiczne w narządach moczowych.

Mutagenność

Badania cytogenetyczne wykazały, że allopurynol nie powoduje aberracji chromosomów w komórkach krwi człowieka. Badania przeprowadzane były *in vitro*, w stężeniach 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 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.

Rakotwórczość

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. Rozległe badania na myszach, szczurach i królikach, którym doustnie podawano duże dawki allopurynolu (odpowiednio, do 100 mg/kg masy ciała na dobę, do 200 mg/kg masy ciała na dobę, do 150 mg/kg masy ciała na dobę) 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.

Dalsze dane przedkliniczne nie wskazują na szczególne ryzyko dla ludzi. Dane te pochodzą z konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjału rakotwórczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Skrobia kukurydziana
Powidon K-30
Magnezu stearynian

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

Ryzaron, 100 mg, tabletki

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek.

Ryzaron, 300 mg, tabletki

Blistry z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku, zawierające 28, 30, 50, 56 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ryzaron, 100 mg:
Ryzaron, 300 mg:

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