

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Apurin Sandoz 300 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 100 mg allopurinolia.

Apurin Sandoz 300 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Apurin Sandoz 300 mg tabletti  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pitkulainen tabletti, jossa molemmilla puolilla jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Apurin Sandoz 100 mg**

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, kun seerumin virtsahappoarvot ovat noin 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/100 ml) tai enemmän; hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin oireinen kihti ja uraattinefropatia; virtsahappokivien liutus ja ehkäisy sekä kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa

Aikuiset, lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 15$  kg

- Eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia

Lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 15$  kg

- Uraattinefropatia leukemiahoitojen aikana
- Perinnölliset entsyymipuutokset, Lesch–Nyhanin oireyhtymä (osittainen tai täydellinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin puutos) ja adeniinifosforibosyyli transferaasin puutos.

#### **Apurin Sandoz 300 mg**

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, kun seerumin virtsahappoarvot ovat noin 535 µmol/l (9 mg/100 ml) tai enemmän; hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin oireinen kihti ja uraattinefropatia; virtsahappokivien liuotus ja ehkäisy sekä kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa

Aikuiset, lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 45$  kg

- Eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia

Lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 45$  kg

- Uraattinefropatia leukemiahoitojen aikana
- Perinnölliset entsyymipuutokset, Lesch–Nyhanin oireyhtymä (osittainen tai täydellinen hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyli transferaasin puutos) ja adeniinfosforibosyyli transferaasin puutos.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### *Aikuiset*

Apurin Sandoz -hoito tulee aloittaa pienellä annostuksella (esim. 100 mg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Annostusta tulee suurentaa vain, jos seerumin uraattiarvot eivät korjaudu tyydyttävästi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on huono (ks. ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,

300–600 mg/vrk, jos tila on keskivaikkea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

Yli 300 mg kokonaisannokset tulee jakaa pienempiin annoksiin, jotka eivät saa koskaan olla yli 300 mg kerrallaan. Jos annostus tulee laskea painon mukaan (mg/kg), on käytettävä 2–10 mg/kg/vrk annoksia.

Apurin Sandoz 100 mg tabletti

Pediatriset potilaat, joiden paino on  $\geq 15$  kg

Apurin Sandoz 300 mg tabletti

Pediatriset potilaat, joiden paino on  $\geq 45$  kg

### *Alle 15-vuotiaat lapset*

Vuorokausiannos on 10–20 mg allopurinolia/kg (enintään 400 mg/vrk) jaettuna kolmeen annokseen.

Käyttö lapsilla on harvoin käyttöaiheista, lukuun ottamatta tiettyjä pahanlaatuisia sairauksia (erityisesti leukemiaa) ja tiettyjä entsyymihäiriöitä, kuten Lesch-Nyhanin oireyhtymää.

### Iäkkäät potilaat

Spesifisiä tietoja ei ole saatavilla, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä annostusta, joka tuottaa tyydyttävän uraattipitoisuuden pienenemisen. Erityistä huomiota on kiinnitettävä Munuaisten vajaatoiminta -kohdassa ja kohdassa 4.4 annettuihin ohjeisiin.

### Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten munuaisten vajaatoiminta voi johtaa vaikuttavan aineen ja/tai sen metaboliittien kertymiseen ja siten puoliintumisajan pitenemiseen plasmassa.

Seuraavassa taulukossa esitetään suuntaa-antavat annosmuutosohjeet munuaisten vajaatoimintapotilaille:

Kreatiniinipuhdistuma	Vuorokausiannos
-----------------------	-----------------

> 20 ml/min	normaali annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk
< 10 ml/min	100 mg/vrk tai pidempi annosväli

Vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä voi olla suositeltavaa käyttää alle 100 mg:n vuorokausiannoksia tai käyttää yksittäisiä 100 mg:n annoksia pidemmillä annosväleillä vuorokauden aikana.

Jos käytettävissä on laitteisto plasman oksipurinolipitoisuuksien seurantaan, annosta on muutettava niin, että plasman oksipurinolipitoisuus pysyy alle 100 µmol/l:n (15,2 mg/l).

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisten dialyysissä. Jos dialyysi on tarpeen 2–3 kertaa viikossa, on harkittava vaihtoehtoja 300–400 mg:n allopurinoliannostusta välittömästi kunkin dialyysin jälkeen, ilman annoksia dialyysien välillä.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Säännöllisten maksan toimintakokeiden tekeminen on suositeltavaa hoidon alkuvaiheissa.

#### Uraatin muodostumista lisäävien sairauksien, kuten neoplasian tai Lesch–Nyhanin oireyhtymän, hoito

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata allopurinolilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. Riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia, jotta diureesi pysyy optimaalisena, ja virtsa tulee yrittää alkalisoida virtsan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinoliannoksen tulisi olla suositellun annostelualan alapäässä.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, tulisi noudattaa kohdassa ”Munuaisten vajaatoiminta” annettuja ohjeita.

Nämä toimenpiteet voivat vähentää ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertymistä, mikä muuten voisi muuttaa kliinisen tilanteen monimutkaisemmaksi (ks. myös kohdat 4.5 ja 4.8).

#### Seuranta:

Annostusta tulisi säätää seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin.

#### *Antotapa*

Allopurinoli voidaan ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa aterian jälkeen.

Jos potilaan vuorokausiannos on yli 300 mg ja ruoansulatuskanavan intoleranssi on ilmeinen, annosten jakaminen voi olla tarpeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### *Yliherkkysoireyhtymä, SJS ja TEN*

Allopurinolilyliherkkyysreaktiot voivat käydä ilmi monin eri tavoin. Esimerkiksi makulopapulaarista eksanteemaa, yliherkkysoireyhtymää (DRESS) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää / toksista epidermaalista nekrolyysiä (SJS/TEN) voi esiintyä. Tällaiset reaktiot ovat kliinisiä diagnooseja, ja päätöksenteko perustuu edelleen niiden kliiniseen esiintymismuotoon. Jos tällaisia reaktioita havaitaan hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on havaittu yliherkkysoireyhtymä tai SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysreaktioiden hoitamisessa (ks. kohta 4.8).

### *HLA-B\*5801-alleeli*

HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyksireaktion ja SJS:n/TEN:n riskiin. HLA-B\*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla. HLA-B\*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoiton aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B\*5801-genotyypitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyypityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa.

Jos potilaan tiedetään olevan HLA-B\*5801-alleelin kantaja (erityisesti han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää olevilla potilailla), allopurinolihoiton saa aloittaa vain, jos muita kohtuullisia hoitovaihtoehtoja ei ole ja jos hyödyt katsotaan riskejä suuremmiksi. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

SJS/TEN saattaa ilmetä myös potilailla, joista on todettu, ettei heillä ole HLA-B\*5801-alleelia – etnisestä syntyperästä riippumatta.

### *Munuaisten tai maksan toimintahäiriö*

Annoksia on pienennettävä, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Potilailla, jotka saavat hoitoa korkeaan verenpaineeseen tai sydämen vajaatoimintaan, esimerkiksi diureetteja tai ACE:n estäjiä, voi esiintyä samanaikaisesti munuaisten vajaatoimintaa, ja allopurinolia on käytettävä harkiten tässä potilasryhmässä.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta ja samanaikainen diureettien, erityisesti tiatsidien, käyttö on yhdistetty kohonneeseen allopurinolin aiheuttaman SJS-/TEN-oireyhtymän ja muiden vakavien yliherkkyyksireaktioiden riskiin.

### *Oireeton hyperurikemia*

Oireetonta hyperurikemiaa ei itsessään katsota yleensä allopurinolin käyttöaiheeksi. Nesteiden ja ravinnon saannin muutokset sekä perussyyn hoitaminen voivat korjata ongelman.

### *Akuutit kihtikohtaukset*

Allopurinolihoitoa ei saa aloittaa, ennen kuin akuutti kihtikohtaus on kokonaan ohi, sillä hoito voi laukaista uusia kohtauksia.

Allopurinolihoiton alkuvaiheissa, sanoin kuin urikosuuristen aineiden yhteydessä, hoito voi laukaista akuutin kihtikohtauksen. Siksi on suositeltavaa antaa estohoitoa sopivalla tulehduslääkkeellä tai kolkisiinilla vähintään kuukauden ajan. Sopiva annos, varotoimet ja varoitukset on tarkistettava kirjallisuudesta.

Jos akuutti kohtaus ilmenee allopurinolia saavalla potilaalla, hoitoa on jatkettava samalla annoksella samalla, kun akuutti kohtaus hoidetaan soveltuvalla tulehduslääkkeellä.

### *Ksantiinin kertyminen*

Tilanteissa, joissa uraatin muodostuminen lisääntyy voimakkaasti (esim. pahanlaatuiset sairaudet ja niiden hoito, Lesch-Nyhanin oireyhtymä), ksantiinin absoluuttinen pitoisuus virtsassa voi harvinaisissa tapauksissa nousta niin paljon, että ksantiinia kertyy virtsateihin. Tämä riski voidaan minimoida riittävällä nesteytyksellä, jolloin virtsa laimenee optimaalisesti.

### *Virtsahaposta johtuvien munuaiskivien juuttuminen*

Riittävä allopurinolihoito johtaa suurten virtsahaposta johtuvien munuais-/pelviskivien liukenemiseen, jolloin ne voivat joskus harvoin juuttua kiinni virtsanjohtimeen.

### *Kilpirauhassairaudet*

Pitkäaikaisessa, avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavilla potilailla (5,8 %) esiintyi suurentuneita TSH-arvoja (>5,5 µIU/ml). Allopurinolin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### *Sytostaatit*

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisten potilaiden verisolujen määrä pitää tarkistaa säännöllisin väliajoin.

### *Alumiinihydroksidi*

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

### *6-merkaptopuriini ja atsatiopriini*

Atsatiopriini metaboloituu 6-merkaptopuriiniksi, jota ksantiinioksidaasi inaktivoi. Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, on käytettävä vain neljänestä tavanomaisesta 6-merkaptopuriini- tai atsatiopriiniannoksesta, sillä ksantiinioksidaasin toiminnan estyminen pidentää näiden lääkkeiden vaikutusta.

### *Vidarabiini*

Näytön perusteella vaikuttaa siltä, että allopurinoli pidentää vidarabiinin puoliintumisaikaa plasmassa. Jos näitä kahta valmistetta käytetään samanaikaisesti, erityinen varovaisuus on tarpeen, jotta toksisten vaikutusten voimistuminen havaittaisiin.

### *Salisylaattit ja urikosuuriset aineet*

Allopurinolin metaboliitti oksipurinoli on farmakologisesti aktiivinen ja eliminoituu munuaisten kautta samaan tapaan kuin uraattikin. Näin ollen urikosuuriset lääkevalmisteet, kuten probenesidi, tai suuret salisylaattiannokset saattavat nopeuttaa oksipurinolin eliminaatiota. Tämä voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta. Ilmiön merkitys on kuitenkin arvioitava tapauskohtaisesti.

### *Klooripropamidi*

Jos allopurinolia käytetään samanaikaisesti klooripropamidin kanssa ja potilaan munuaistoiminta on huono, hypoglykeeminen teho saattaa pitkittyä, sillä allopurinoli ja klooripropamidi kilpailevat erittymisestä munuaistubuluksissa.

### *Kumariinantikoagulantit*

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariinantikoagulanttien vaikutusten voimistumista, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti allopurinolin kanssa. Näin ollen kaikkia antikoagulanttihoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin.

### *Fenytoiini*

Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin hapettumista maksassa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

### *Teofylliini*

Teofylliinin metabolian estymistä on ilmoitettu. Yhteisvaikutuksen mekanismina voi olla ksantiinioksidaasin osallistuminen teofylliinin biotransformaatioon ihmisellä. Teofylliinipitoisuuksia on seurattava, kun potilas aloittaa allopurinolihoitoa tai kun sen annosta suurennetaan.

### *Ampisilliini/amoksisilliini*

Ihottuman on ilmoitettu olleen yleisempää potilailla, jotka käyttävät ampisilliinia tai amoksisilliinia yhdessä allopurinolin kanssa, kuin potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkevalmisteita yhdessä.

Ilmoitetun yhteyden syytä ei ole selvitetty. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa käyttäville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke kuin ampisilliini tai amoksisilliini.

#### *Siklosporiini*

Ilmoitukset viittaavat siihen, että plasman siklosporiinipitoisuudet saattavat suurentua allopurinoli-hoidon aikana. Siklosporiinin toksisuus saattaa voimistua, mikä on otettava huomioon, jos lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti.

#### *Didanosiiini*

Didanosiiinia käyttäneillä terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla didanosiiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot plasmassa suurenivat noin kaksinkertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg/vrk). Terminaalinen puoliintumisaika ei muuttunut. Siksi didanosiiinannosta voi olla tarpeen pienentää samanaikaisen allopurinolihoidon yhteydessä.

#### *Diureetit*

Allopurinolin ja furosemidin yhteisvaikutuksesta on raportoitu; seurauksena voi olla seerumin uraattipitoisuuden ja plasman oksipurinolipitoisuuden nousu.

Kohonneesta yliherkkyyseriskistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet allopurinolia diureettien, erityisesti tiatsidien, kanssa, ja etenkin tapauksissa, joissa munuaisten toiminta on heikentynyt.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät.

Kohonneesta yliherkkyyseriskistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet allopurinolia angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjien kanssa, ja etenkin tapauksissa, joissa munuaisten toiminta on heikentynyt.

#### *Kaptopriili*

Jos allopurinolia ja kaptopriilia käytetään samanaikaisesti, ihoreaktioiden riski voi suurentua etenkin, jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### *Raskaus:*

Allopurinolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Allopurinoli vaikuttaa puriinimetaboliaan, ja mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Näin ollen allopurinolia ei saa käyttää raskausaikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuu tahaton altistus, on suositeltavaa, että normaali sikiökehitys varmistetaan suuriresoluutioisella ultraäänitutkimuksella.

#### *Imetys:*

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Allopurinolin ja oksipurinolin erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Allopurinolia 300 mg/vrk käyttävän naisen rintamaidosta on todettu 1,4 mg:n/litra allopurinolipitoisuus ja 53,7 mg:n/litra oksipurinolipitoisuus. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista imetettävään vauvaan ei kuitenkaan ole olemassa tietoja. Päätös siitä, lopettaako imettäminen vai lopettaako allopurinolihoito, on tehtävä sen perusteella, mitkä ovat imetyksen edut lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu väsymystä, huimausta ja ataksiaa, potilaiden on syytä noudattaa varovaisuutta autolla ajamisen, koneiden käytön ja vaarallisten toimien suhteen ennen kuin he ovat joksinkin varmoja siitä, että allopurinoli ei heikennä heidän suorituskykyään.

## 4.8 Haittavaikutukset

Tälle tuotteelle ei ole nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten yleisyys voitaisiin arvioida. Haittavaikutusten esiintyvyys voi vaihdella käytetyn annoksen mukaan ja riippua siitä, käytetäänkö lääkettä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Seuraavassa esitetyt haittavaikutusten esiintyvyyssuorat ovat arvioita. Useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä tietoja, joiden avulla esiintyvyys voitaisiin laskea. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu harvinaisiksi tai hyvin harvinaisiksi. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavia merkintätapoja:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Allopurinolin käyttöön liittyy koko hoitopopulaatiossa haittavaikutuksia vain harvoin, ja ne ovat yleensä lieviä. Esiintyvyys on suurempi, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus.

Taulukko 1: Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinaiset	Furunkuloosi
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	Agranulosytoosi <sup>1</sup> Aplastinen anemia <sup>1</sup> Trombosytopenia <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	Yliherkkyys <sup>2</sup>
	Hyvin harvinaiset	Angioimmunoblastinen lymfadenopatia <sup>3</sup> , anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	Diabetes Hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinaiset	Masennus
Hermosto	Hyvin harvinaiset	Kooma Halvaantuminen Ataksia Perifeerinen neuropatia Parestesia Uneliaisuus Päänsärky Malignit muuttokset
Silmät	Hyvin harvinaiset	Kaihi Näköhäiriöt Makulan muutokset
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinaiset	Kiertohuimaus
Sydän	Hyvin harvinaiset	Angina pectoris bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	Korkea verenpaine
Ruuansulatuselimistö	Melko harvinaiset	Oksentelu <sup>4</sup> Pahoinvointi <sup>4</sup>

	Hyvin harvinaiset	Verioksentelu Rasvaripuli Stomatiitti Suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	Poikkeava tulos maksan toimintakokeessa <sup>5</sup>
	Harvinaiset	Hepatiitti (myös maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	Ihottuma
	Harvinaiset	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>6</sup>
	Hyvin harvinaiset	Angioedeema <sup>7</sup> Lääkeihottuma Alopesia Hiusten värinmuutos
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinaiset	Verivirtsaisuus Atsotemia
Sukuelimet ja rinnat	Hyvin harvinaiset	Miehen hedelmättömyys Erektiohäiriöt Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinaiset	Edeema Yleinen huonovo intisuus
Tutkimukset	Yleiset	Kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen veressä <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Hyvin harvoin on raportoitu trombosytopeniaa, agranulosytoosia ja aplastista anemiaa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriö, mikä vahvistaa, että tähän ryhmään kuuluvia potilaita on hoidettava erityisen varovasti.

<sup>2</sup> Viivästynyttä usean elimen yliherkkysoireyhtymää (yliherkkysoireyhtymä eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoomia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurentuneisuutta, maksatestien muutoksia ja katoavaa sappitieoireyhtymää (maksan sappitiehyeiden tuhoutuminen ja häviäminen) voi esiintyä. Oireyhdistelmä voi vaihdella. Oireyhtymä voi vaikuttaa myös muihin elimiin (kuten maksaan, keuhkoihin, munuaisiin, haimaan, sydänlihakseen ja paksusuoleen). Jos tällaisia reaktioita havaitaan hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinolihoito on keskeytettävä VÄLITTÖMÄSTI, EIKÄ SITÄ SAA ALOITTA A UUEDELLEEN.

Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on havaittu yliherkkysoireyhtymä tai SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysreaktioiden hoitamisessa. Yleistyneiden yliherkkyysreaktioiden yhteydessä on esiintynyt munuaisten ja/tai maksan häiriöitä yleensä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

<sup>3</sup> Hyvin harvoin on kuvailtu anangioimmunoblastista lymfadenopatiaa sen jälkeen, kun yleistyneestä lymfadenopatiasta on otettu koepala. Tämä vaikutus näyttää palautuvan allopurinolin lopettamisen jälkeen.

<sup>4</sup> Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin pahoinvointia ja oksentelua. Tämä ei myöhempien raporttien perusteella ole merkittävä ongelma, ja se voidaan estää ottamalla allopurinoli aterian jälkeen.



<sup>5</sup> Maksan toiminnan heikkenemistä on raportoitu ilman, että potilaalla on ilmennyt selvää yleistynyttä herkistymistä.

<sup>6</sup> Iho-oireet ovat yleisimpiä sivuvaikutuksia ja ne voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai purpurisia, harvoin eksfoliativisia, kuten Stevens Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN). Jos tällaisia ilmaantuu, allopurinolihoito on keskeytettävä VÄLITTÖMÄSTI. SJS:n ja TEN:n tai muiden vakavien yliherkkyyksireaktioiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Niiden hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos sairaus diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja sen mahdollisesti aiheuttaneen lääkevalmisteen käyttö lopetetaan. Lievän reaktion parannuttua voidaan allopurinolihoito haluttaessa aloittaa uudelleen käyttäen pieniä annoksia (esim. 50 mg/vrk), joita lisätään vähitellen. HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyksireaktion ja SJS:n/TEN:n riskiin. HLA-B\*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoitoa aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B\*5801-genotyyppitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyyppityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa. Jos ihottumaa tulee uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava LOPULLISESTI, koska seurauksena voisi olla vakavampia yliherkkyyksireaktioita (ks. kohta Immuniinjärjestelmä). Jos SJS:ää/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyyksireaktioita ei voida sulkea pois, allopurinolihoitoa EI SAA aloittaa uudelleen, koska reaktio voi olla vakava tai jopa hengenvaarallinen. Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen SJS/TEN-diagnosiin tai muun vakavan yliherkkyyksireaktion toteamiseen.

<sup>7</sup> Angioedeemaa on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyyksireaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä.

<sup>8</sup> Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyyksireaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta ”Immuniinjärjestelmä”).

<sup>9</sup> Suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH) olennaisissa tutkimuksissa ei vaikuttanut vapaan T4-arvoon eivätkä TSH-arvot viitanneet subkliiniseen kilpirauhasen vajaatoimintaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea.

## 4.9 Yliannostus

Spesifistä vastaläkettä ei tunneta. 20 g kerta-annoksen jälkeen yhdellä potilaalla esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Toisella potilaalla 22,5 g annos ei aiheuttanut mitään haittavaikutuksia.

Jos myrkytystä epäillään, etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia sisältävää lääkevalmistetta, potilaalle voidaan antaa lääkettä (vain, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään tunti).

Suurten allopurinolimäärien imeytyminen voi estää voimakkaasti ksantiinioksidaasin toimintaa, mikä ei aiheuta haittavaikutuksia, ellei se vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini. Näissä tapauksissa kyseisten lääkkeiden vaikutuksen voimistumisriski on pidettävä mielessä.

Maksimaalinen diureesi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysia.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostusta estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA01

Allopurinoli on ksantaanioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli pienentävät virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasia. Kyseinen entsyymi katalysoi hypoksantiinin hapettumista ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumista edelleen virtsahapoksi.

Puriinikatabolia estyy joillakin, mutta ei kaikilla hyperurikemiapotilailla, ja lisäksi *de novo* puriinibiosynteesi estyy hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyli transferaasin toiminnan estymisen vuoksi. Puriinimetabolian estymisen lisäksi myös *de novo* puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyli transferaasin toiminnan estymisen vuoksi.

Allopurinolin muita metaboliitteja ovat allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu allopurinoli säilyy aktiivisena ja imeytyy nopeasti yläruoansulatuskanavasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötöosuuden arvellaan olevan 67–90 %. Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet pienenevät nopeasti ja ovat 6 tunnin kuluttua tuskin havaittavissa. Oksipurinolin huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, ja ne säilyvät huomattavasti pidempään. Allopurinoli sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin plasman proteiineihin, joten vaihtelut proteiineihin sitoutumisessa eivät todennäköisesti vaikuta merkittävästi puhdistumaan. Allopurinolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,6 l/kg, joten se jakautuu nähtävästi suhteellisen suuressa määrin kudoksiin. Allopurinolin pitoisuuksia eri kudoksissa ei ole mitattu ihmisillä, mutta todennäköisesti allopurinoli- ja oksipurinolipitoisuudet ovat korkeimpia maksassa ja suoliston limakalvoilla, missä ksantiinioksidaasiaktiiviteetti on suurinta.

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen. Allopurinoli eliminoituu lähinnä metaboloitumalla ksantiinioksidaasin ja aldehydioksidaasin välityksellä oksipurinoliksi, ja alle 10 % lääkkeestä erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Allopurinolin puoliintumisaika plasmasta on noin 1–2 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidaasin estäjä, mutta sen puoliintumisaika plasmasta on huomattavasti pidempi. Sen arvioidaan olevan ihmisellä 13–30 tuntia. Näin ollen ksantiinioksidaasin toiminta estyy tehokkaasti 24 tunnin ajaksi, kun allopurinoli otetaan kerta-annoksena kerran vuorokaudessa. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, oksipurinolia kertyy vähitellen elimistöön, kunnes vakaan tilan oksipurinolipitoisuudet saavutetaan. Näillä potilailla 300 mg/vrk allopurinoliannosten käytöllä saavutetaan yleensä 5–10 mg/l oksipurinolipitoisuudet plasmassa.

Oksipurinoli eliminoituu muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä tubuluksissa tapahtuvan takaisinimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika on ilmoitettu olevan 13,6–29 tuntia. Arvojen suuret erot johtuvat nähtävästi tutkimusasetelmien ja/tai potilaiden kreatiniinipuhdistuman eroista.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on huono, jolloin plasman lääkepitoisuudet ovat pitkäaikaishoidon aikana tavallista suuremmat. Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman oksipurinolipitoisuus oli pitkäaikaisen 300 mg/vrk allopurinolihoiton jälkeen noin 30 mg/l. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, saavutetaan suurin piirtein sama pitoisuus 600 mg/vrk annoksilla. Allopurinoliannosta tulee siis pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

Lääkevalmisteen farmakokinetikassa ei todennäköisesti tapahdu muita kuin munuaistoiminnan huononemisesta johtuvia muutoksia (ks. Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### Teratogeenisuus

Tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin allopurinolia intraperitoneaalisesti 50–100 mg/kg tiineyden 10. tai 13. päivänä, todettiin sikiömuutoksia, kun taas samankaltaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa allopurinolia annettiin 120 mg/kg tiineyden 12. päivänä, ei havaittu kehityshäiriöitä. Laajoissa tutkimuksissa, joissa suuria allopurinoliannoksia annettiin oraalisesti, ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Tutkimuksissa allopurinolia annettiin tiineyden 8.–16. päivinä hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk.

*In vitro* -tutkimuksessa, jossa hiiren sikiön sylkirauhasia kasvatettiin, todettiin, ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta ilman, että myös emoilte aiheutuisi toksisuutta.

Eläinkokeissa suurten allopurinoliannosten pitkäkestoisesta antamisesta seurasi ksantiinipresipitaattien muodostuminen (virtsakivitauti), joka johti virtsaelinten morfologisiin muutoksiin.

Kliinisen turvallisuuden kannalta merkityksellisiksi katsottavia ei-kliinisiä lisätietoja ei ole tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa olevien tietojen lisäksi.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosajauhe  
Povidoni K25  
Makrogoli 4000  
Krospovidoni  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

Kestoaika HDPE-purkin avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Apurin Sandoz 100 mg

PVC/Al- ja PP/Al-läpipainopakkaukset, joissa 1, 7, 10, 25, 28, 30, 50, 90, 100 tablettia

HDPE-tablettipurkit, joissa PE-suljin ja 50, 100, 250, 500, 1 000 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Apurin Sandoz 300 mg

PVC/Al- ja PP/Al-läpipainopakkaukset, joissa 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 105 tablettia

HDPE-tablettipurkit, joissa PE-suljin ja 20, 30, 50, 100, 105, 250, 500, 1 000 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 mg: 24599

300 mg: 24600

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.04.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Apurin Sandoz 100 mg tablett  
Apurin Sandoz 300 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Apurin Sandoz 100 mg tablett  
Varje tablett innehåller 100 mg allopurinol.

Apurin Sandoz 300 mg tablett  
Varje tablett innehåller 300 mg allopurinol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Apurin Sandoz 100 mg tablett  
Vit, rund, bikonvex tablett med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Apurin Sandoz 300 mg tablett  
Vit till benvit, bikonvex, avlång tablett med brytskåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Apurin Sandoz 100 mg

Vuxna

- Alla former av hyperurikemi som inte kan kontrolleras med diet, när urinsyranivån i serum är cirka 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/100 ml) eller mer, kliniska komplikationer av hyperurikemiska tillstånd, särskilt manifest gikt och uratnefropati; upplösning och prevention av njursten samt prevention av kalciumoxalatstenar hos patienter med samtidig hyperurikemi.

Vuxna, barn och ungdomar vars vikt är  $\geq 15$  kg

- Sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.

Barn och ungdomar vars vikt är  $\geq 15$  kg

- Urinsyranefropati under behandling av leukemi.
- Ärftliga enzymbristsjukdomar, Lesch-Nyhans syndrom (partiell eller total brist på hypoxantinguaninfosforibosyltransferas) och brist på adeninfosforibosyltransferas.

##### Apurin Sandoz 300 mg

Vuxna

- Alla former av hyperurikemi som inte kan kontrolleras med diet, när urinsyranivån i serum är cirka 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/100 ml) eller mer, kliniska komplikationer av hyperurikemiska tillstånd,

särskilt manifest gikt och uratnefropati; upplösning och prevention av njursten samt prevention av kalciumoxalatstenar hos patienter med samtidig hyperurikemi.

Vuxna, barn och ungdomar vars vikt är  $\geq 45$  kg

- Sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.

Barn och ungdomar vars vikt är  $\geq 45$  kg

- Urinsyraneuropati under behandling av leukemi.
- Ärftliga enzymbristsjukdomar, Lesch-Nyhans syndrom (partiell eller total brist på hypoxantinguaninfosforibosyltransferas) och brist på adeninfosforibosyltransferas.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

*Vuxna*

Apurin Sandoz ska sättas in i låg dos (t.ex. 100 mg/dag) för att minska risken för biverkningar och dosen ska ökas endast om serumuratsväret är otillfredsställande. Särskild försiktighet ska iakttas vid dålig njurfunktion (se "Nedsatt njurfunktion").

Följande doseringsscheman kan användas:

100 till 200 mg dagligen vid milda besvär

300 till 600 mg dagligen vid måttliga besvär

700 till 900 mg dagligen vid allvarliga besvär

Totala doser som överstiger 300 mg ska delas in i mindre doser som aldrig får överstiga 300 mg åt gången. Om dosering baserad på mg/kg kroppsvikt krävs ska 2 till 10 mg/kg kroppsvikt/dag användas.

Apurin Sandoz 100 mg tablett

Pediatrisk population vars vikt är  $\geq 15$  kg

Apurin Sandoz 300 mg tablett

Pediatrisk population vars vikt är  $\geq 45$  kg

*Barn under 15 år*

Den dagliga dosen är 10 till 20 mg allopurinol/kg (högst 400 mg/dag) givet som 3 uppdelade doser.

Användning hos barn är sällan indicerad, förutom vid elakartade tillstånd (särskilt vid leukemi) och vissa enzymopatier såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Äldre personer

I avsaknad av specifika data bör den lägsta dosen med tillfredsställande uratsänkning användas. Särskild uppmärksamhet bör ägnas råd i Nedsatt njurfunktion och i avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna kan nedsatt njurfunktion leda till retention av läkemedlet och/eller dess metaboliter med resulterande förlängning av halveringstiden i plasma.

Följande schema kan fungera som vägledning för dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance	Daglig dos
> 20 ml/min	normal dos
10 till 20 ml/min	100 till 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag eller längre dosintervall

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion kan det vara tillrådligt att använda mindre än 100 mg per dag eller att använda enkeldoser på 100 mg med längre intervaller än en dag.

Om det finns faciliteter för att övervaka oxipurinolkoncentrationen i plasma bör dosen justeras så att oxipurinolvivåerna håller sig under 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

Allopurinol och dess metaboliter avlägsnas med njurdialys. Om dialys krävs två till tre gånger i veckan bör ett alternativt doseringsschema övervägas med 300–400 mg allopurinol omedelbart efter varje dialystillfälle men inget däremellan.

#### Nedsatt leverfunktion

Minskade doser ska användas till patienter med leverfunktionsnedsättning. Regelbundna leverfunktionstester rekommenderas under det tidiga skedet av behandlingen.

#### **Behandling av tillstånd med hög uratomsättning, t.ex. neoplastiska tillstånd och Lesch-Nyhans syndrom**

Det är tillrådligt att korrigera befintlig hyperurikemi och/eller hyperurikosuri med allopurinol innan cytotoxisk behandling inleds. Det är viktigt att säkerställa adekvat vätskebalans för att upprätthålla optimal diures och försöka alkalisera urinen för att öka lösligheten av urat/urinsyra i urinen. Doseringen av allopurinol bör vara i den lägre änden av det rekommenderade doseringsschemat.

Om uratnefropati eller någon annan patologi har påverkat njurfunktionen ska råden i avsnittet ”Nedsatt njurfunktion” följas.

Dessa åtgärder kan minska risken för utfällning av xantin och/eller oxipurinol som komplikation till den kliniska situationen (se även avsnitt 4.5 och 4.8).

#### **Övervakning:**

Dosen bör justeras genom övervakning av uratkoncentrationen i serum och nivåerna av urat/urinsyra i urinen med lämpliga intervall.

#### *Administrerings sätt*

Allopurinol kan tas peroralt en gång dagligen efter måltid.

Om den dagliga dosen överstiger 300 mg och en tydlig gastrointestinal intolerans föreligger kan en uppdelad dosering vara lämplig.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### *Överkänslighetssyndrom, SJS och TEN*

Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan ta sig olika uttryck, inklusive makulopapulöst exantem, överkänslighetssyndrom (även känt som DRESS) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN). Dessa reaktioner är kliniska diagnoser och deras kliniska uttryck utgör beslutsunderlaget. Om sådana reaktioner uppträder vid något tillfälle under behandlingen bör allopurinol omedelbart sättas ut. Återinsättning bör inte göras hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara gynnsamma för att lindra överkänslighetsreaktioner i huden (se avsnitt 4.8).

#### *HLA-B\*5801-allelen*

HLA-B\*5801-allelen har visats vara kopplad till risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B\*5801-allelen varierar kraftigt mellan etniska populationer och är upp till 20 % i den hankinesiska populationen, 8–15 % hos thailändare, ca 12 % bland koreaner och 1–2 % hos personer med japanskt eller europeiskt ursprung. Screening för HLA-B\*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa

patienter ytterligare. Om HLA-B\*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst bör fördelarna noga utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper.

Om patienten är en känd bärare av HLA-B\*5801 (särskilt personer av han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och nyttan bedöms vara större än risken. Extra vaksamhet på tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten bör informeras om att behandlingen kan behöva stoppas omedelbart så snart symtom uppträder.

SJS/TEN kan fortfarande inträffa hos patienter som visat sig vara negativa för HLA-B\*5801, oavsett etniskt ursprung.

#### *Nedsatt lever- eller njurfunktion*

Minskade doser ska användas till patienter med lever- eller njurfunktionsnedsättning. Patienter som behandlas för hypertoni eller hjärtsvikt, exempelvis med diuretika eller ACE-hämmare, kan ha en viss samtidig nedsättning av njurfunktionen och allopurinol bör användas med försiktighet för denna grupp.

Kronisk njursvikt och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider, har förknippats med en ökad risk för allopurinol-inducerat SJS-/TEN och andra allvarliga överkänslighetsreaktioner.

#### *Asymtomatisk hyperurikemi*

Asymtomatisk hyperurikemi anses i allmänhet inte i sig vara en indikation för användning av allopurinol. Vätske- och kostförändringar med hantering av den underliggande orsaken kan korrigera tillståndet.

#### *Akuta giktanfall*

Allopurinolbehandling bör inte inledas förrän ett akut giktanfall har gått tillbaka helt, eftersom ytterligare anfall kan utlösas.

Under det tidiga skedet av behandling med allopurinol kan, liksom med urinsyradrivande medel, ett akut giktanfall utlösas. Därför rekommenderas profylax med ett lämpligt antiinflammatoriskt medel eller kolkicin i minst en månad. Litteraturen bör konsulteras för närmare uppgifter om dosering och om varningar och försiktighet.

Vid akuta anfall hos patienter som får allopurinol bör behandlingen fortsätta med samma dosering samtidigt som det akuta anfallet behandlas med lämpligt antiinflammatoriskt medel.

#### *Xantinutfällning*

Vid tillstånd med kraftigt ökad uratbildningshastighet (t.ex. maligna sjukdomar och Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta koncentrationen av xantin i urinen i sällsynta fall öka tillräckligt för att utfällning ska ske i urinvägarna. Denna risk kan minimeras med adekvat vätskebalans som ger optimal utspädning av urinen.

#### *Inverkan av njurstenar av urinsyra*

Lämplig behandling med allopurinol leder till upplösning av stora njurbäckenstenar, vilket indirekt kan leda till impaktion av uretären.

#### *Sköldkörtelsjukdomar*

Förhöjda TSH-värden (> 5,5  $\mu$ IE/ml) har observerats hos patienter på långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen förlängningsstudie. Försiktighet krävs när allopurinol används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### *Cytostatika*



Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkyhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig.

Blodvärdena bör därför monitoreras regelbundet.

#### *Aluminiumhydroxid*

Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

#### *6-merkaptopurin och azatioprin*

Azatioprin metaboliseras till 6-merkaptopurin, som inaktiveras genom xantinoxidas verkan. Vid samtidig administrering av 6-merkaptopurin eller azatioprin och allopurinol ska endast en fjärdedel av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin eller azatioprin ges, eftersom hämning av xantinoxidas förlänger deras aktivitet.

#### *Vidarabin (adeninarabinosid)*

Det finns belägg för att halveringstiden i plasma av vidarabin ökar i närvaro av allopurinol. När de båda läkemedlen används samtidigt krävs extra vaksamhet så att ökade toxiska effekter uppmärksammas.

#### *Salicylater och urinsyradrivande medel*

Oxipurinol är den viktigaste metaboliten av allopurinol och har i sig terapeutisk aktivitet. Den utsöndras via njurarna på liknande sätt som urat. Detta innebär att läkemedel med urinsyradrivande verkan såsom probenecid eller stora doser av salicylat kan snabba på utsöndringen av oxipurinol. Detta kan minska den terapeutiska aktiviteten av allopurinol, men signifikansen av detta måste bedömas från fall till fall.

#### *Klorpropamid*

Om allopurinol ges samtidigt med klorpropamid vid dålig njurfunktion kan det finnas risk för längre hypoglykemisk aktivitet eftersom allopurinol och klorpropamid kan konkurrera om utsöndringen i njurtubulus.

#### *Kumarinantikoagulantia*

Det har förekommit sällsynta rapporter om ökad effekt av warfarin och andra kumarinantikoagulantia vid samtidig administrering med allopurinol. Därför måste alla patienter som får antikoagulantia övervakas noga.

#### *Fenytoin*

Allopurinol kan hämma oxidationen av fenytoin i levern men ingen klinisk signifikans har visats.

#### *Teofyllin*

Hämning av metabolismen av teofyllin har rapporterats. Mekanismen för interaktionen kan förklaras med att xantinoxidas deltar i biotransformationen av teofyllin hos människan. Teofyllinnivåerna bör övervakas hos patienter som börjar med eller får ökad dos allopurinol.

#### *Ampicillin/amoxicillin*

En ökad frekvens av hudutslag har rapporterats hos patienter som får ampicillin eller amoxicillin samtidigt med allopurinol jämfört med patienter som inte får båda läkemedlen. Orsaken till det rapporterade sambandet har inte fastställts. Det rekommenderas dock att ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin används hos patienter som får allopurinol.

#### *Ciklosporin*

Rapporter tyder på att plasmakoncentrationen av ciklosporin kan öka under samtidig behandling med allopurinol. Möjligheten till ökad ciklosporintoxicitet bör övervägas om läkemedlen administreras samtidigt.

#### *Didanosin*

Hos friska frivilliga och hiv-patienter som fick didanosin gav samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen) ungefär en fördubbling av  $C_{max}$  och AUC-värdena för didanosin utan att påverka halveringstiden. Därför kan en minskning av didanosindosen krävas vid samtidig användning med allopurinol.

#### *Diuretika*

En interaktion mellan allopurinol och furosemid som resulterar i ökad koncentration av urat i serum och oxipurinol i plasma har rapporterats.

En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med diuretika, särskilt tiazider, och särskilt vid nedsatt njurfunktion.

#### Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges tillsammans med ACE-hämmare, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

#### *Kaptopril*

Vid samtidig administrering av allopurinol och kaptopril kan risken för hudreaktioner öka, särskilt vid kronisk njursvikt.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Graviditet:*

Det finns otillräckliga belegg för säkerheten av allopurinol vid graviditet hos människa. Djurstudier har visat motstridiga reproduktionstoxikologiska resultat (se avsnitt 5.3). Allopurinol påverkar purinmetabolismen, och den potentiella risken för människa är okänd. Allopurinol bör endast användas vid graviditet om det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär risker för modern eller fostret. Vid oavsiktlig exponering under den första trimestern rekommenderas kontroll av normal fosterutveckling med högresolutionsultraljud

#### *Amning:*

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Allopurinol rekommenderas inte under amning.

Utsöndring av allopurinol och oxipurinol i bröstmjolk har rapporterats. Koncentrationer på 1,4 mg/liter allopurinol och 53,7 mg/liter oxipurinol har visats i bröstmjolk från kvinnor som tar 300 mg/dag allopurinol. Det finns dock inga data för effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på barn som ammas. Ett beslut måste fattas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandling med allopurinol ska sättas ut/inte sättas in, med hänsyn tagen till amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för kvinnan.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eftersom biverkningar som yrsel, somnolens och ataxi har rapporterats hos patienter som får allopurinol bör patienter tillämpa försiktighet vid körning, användning av maskiner och deltagande i aktiviteter som kan innebära fara tills de är rimligt säkra på att allopurinol inte påverkar deras prestationsförmåga negativt.

### **4.8 Biverkningar**

Det finns ingen modern klinisk dokumentation för detta läkemedel som kan användas som stöd för att fastställa frekvensen av biverkningar. Biverkningarna kan variera i incidens beroende på den dos patienten får och även när allopurinol ges i kombination med andra läkemedel.

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan är uppskattningar: för de flesta reaktionerna finns det inga lämpliga data tillgängliga för att beräkna incidensen. Biverkningar som identifierats genom

övervakning efter godkännandet för försäljning ansågs vara sällsynta eller mycket sällsynta. Följande frekvensindelning har använts:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningar i samband med användning av allopurinol i den totala populationen som behandlades är sällsynta och oftast lindriga. Incidensen av biverkningar är högre i närvaro av njur- och/eller leversjukdom.

<b>Tabell 1: Biverkningar</b>		
<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkel
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos <sup>1</sup> Aplastisk anemi <sup>1</sup> Trombocytopeni <sup>1</sup>
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet <sup>2</sup>
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom <sup>3</sup> , Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus Hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Koma Paralys Ataxi Perifer neuropati Parestesi Somnolens Huvudvärk Dysgeusi
Ogon	Mycket sällsynta	Katarakt Synnedsättning Makulopati
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Yrsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar <sup>4</sup> Illamående <sup>4</sup>
	Mycket sällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändrad tarmfunktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstester <sup>5</sup>

	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och granulomatös hepatit) <sup>5</sup>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys <sup>6</sup>
	Mycket sällsynta	Angioödem <sup>7</sup> Läkemedelsutslag Alopeci Förändrad hårfärg
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Impotens Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem Sjukdomskänsla Asteni Feber <sup>8</sup>
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet <sup>9</sup>

<sup>1</sup> Mycket sällsynta rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi har förekommit, främst hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket understryker behovet av särskild försiktighet för denna patientgrupp.

<sup>2</sup> En fördröjd överkänslighetsreaktion som involverar flera organ (som kallas överkänslighetssyndrom eller DRESS) med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester och VBDS (vanishing bile duct syndrome, dvs. förstöring och försvinnande av intrahepatiska gallvägar) i olika kombinationer. Även andra organ kan påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, bukspottkörtel, myokardium och kolon). Om sådana reaktioner uppträder vid något tillfälle under behandlingen bör allopurinol sättas ut OMEDELBART och PERMANENT.

Behandlingen ska inte återinsättas hos patienter med överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara till nytta vid behandling av överkänslighetsreaktioner i huden. När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppträtt har njur- och/eller leversjukdom vanligen förelegat, i synnerhet vid dödligt utfall.

<sup>3</sup> Angioimmunoblastisk lymfadenopati har beskrivits i mycket sällsynta fall efter biopsi av en generaliserad lymfadenopati. Den förefaller vara reversibel vid utsättning av allopurinol.

<sup>4</sup> I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. Andra rapporter tyder på att denna reaktion inte är ett betydande problem och kan undvikas genom att allopurinol tas efter måltid.

<sup>5</sup> Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan tydliga tecken på mer generaliserad överkänslighet.

<sup>6</sup> Hudreaktioner är de vanligaste reaktionerna och kan uppträda när som helst under behandlingen. De kan vara kliande, makulopapulösa, ibland fjällande, ibland purpurautslag och i sällsynta fall exfoliativa, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN). Allopurinol ska sättas ut OMEDELBART om sådana reaktioner uppträder. Risken för förekomst av SJS och TEN och andra allvarliga hudreaktioner är störst under behandlingens första veckor. De bästa resultaten vid behandling av sådana reaktioner fås vid tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkta läkemedel. Efter återhämtning från lindriga reaktioner kan allopurinol om så önskas återinsättas i en låg dos (t.ex. 50 mg/dag) som gradvis ökas. HLA-B\*5801-allelen har visats vara kopplad till risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Man bör överväga att screena

för närvaro av HLA-B\*58:01-allelen innan allopurinol återinsätts i patientgrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B\*58:01-genotypning inte är tillgänglig för patienter med han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst bör fördelarna nog utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Om hudutslagen återkommer ska allopurinol sättas ut PERMANENT eftersom allvarigare överkänslighet kan uppträda (se Immunsystemet). Om SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas ska allopurinol INTE återinsättas på grund av potentialen för en svår eller även dödlig reaktion. Den kliniska diagnosen av SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner utgör beslutsunderlaget.

<sup>7</sup> Angioödem har rapporterats uppträda med och utan tecken och symtom på en mer generaliserad överkänslighetsreaktion.

<sup>8</sup> Feber har rapporterats uppträda med och utan tecken och symtom på en mer generaliserad överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se avsnitt ”Immunsystemet”).

<sup>9</sup> Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterat någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller TSH-nivåer som tytt på subklinisk hypotyroidism.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Någon specifik antidot är inte känd. Symtom och tecken med bland annat illamående, kräkning, diarré och yrsel har rapporterats hos en patient som intagit 20 g allopurinol. Intag av upp till 22,5 g allopurinol utan biverkningar har rapporterats.

Vid misstanke om förgiftning, särskilt vid samtidig användning av läkemedel som innehåller azatioprin eller 6-merkaptopurin, kan patienten ges medicinskt kol (enbart om det har gått högst en timme sedan intaget av läkemedlet).

Massivt upptag av allopurinol kan leda till betydande hämning av xantinoxidasaktiviteten, vilket inte bör ha några ogynnsamma effekter annat än om läkemedel som tas samtidigt påverkas, särskilt 6-merkaptopurin och/eller azatioprin. I dessa fall ska risken för intensifierad effekt av dessa läkemedel beaktas.

Maximal diures effektiviserar elimineringen av allopurinol och dess metaboliter. Vid behov kan hemodialys användas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel, ämnen som hämmar produktionen av urinsyra

ATC-kod: M04AA01

Allopurinol är en xantinoxidashämmare. Allopurinol och dess huvudmetabolit oxipurinol sänker nivån av urinsyra i plasma och urin genom att hämma xantinoxidas, det enzym som katalyserar oxidationen av hypoxantin till xantin och av xantin till urinsyra.

Purinkatabolismen hämmas hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, och dessutom hämmas de novo-biosyntesen av purin genom återkopplingshämmning av hypoxantinguaninfosforibosyltransferas. Förutom hämningen av purinmetabolismen hämmas de novo biosyntesen av purin hos vissa patienter genom återkopplingshämmning av hypoxantinguaninfosforibosyltransferas.

Andra metaboliter av allopurinol är bland annat allopurinolribosid och oxipurinol-7-ribosid.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allopurinol är aktivt när det ges peroralt och tas snabbt upp från övre mag-tarmkanalen. Studier har detekterat allopurinol i blodet 30–60 minuter efter dosering. Uppskattningar av biotillgängligheten varierar mellan 67 % och 90 %. Maximala plasmakoncentrationer av allopurinol uppträder generellt ca 1,5 timmar efter peroral administrering av allopurinol men faller snabbt och är knappt detekterbara efter 6 timmar. Maximala nivåer av oxipurinol uppträder generellt 3–5 timmar efter peroral administrering av allopurinol och kvarstår mycket längre. Allopurinol binds i försumbar grad till plasmaproteiner och därför anses variationer av proteinbindning inte förändra clearance signifikant. Den skenbara distributionsvolymen för allopurinol är ca 1,6 liter/kg, vilket tyder på ett relativt omfattande upptag i vävnaderna. Vävnadskoncentrationerna av allopurinol har inte rapporterats för människa, men det är troligt att allopurinol och oxipurinol finns i högst koncentrationer i levern och tarmslemhinnan, där xantinoxidasaktiviteten är hög.

Ca 20 % av intagen allopurinol utsöndras i feces. Elimineringen av allopurinol sker huvudsakligen genom metabolisk omvandling till oxipurinol som katalyseras av xantinoxidas och aldehydoxidas. Mindre än 10 % oförändrat läkemedel utsöndras i urinen.

Allopurinol har en halveringstid i plasma på ca 1 till 2 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol, men halveringstiden för oxipurinol i plasma är mycket längre. Uppskattningar varierar mellan 13 och 30 timmar. Därför upprätthålls en effektiv hämning av xantinoxidas under en 24-timmarsperiod med en daglig enkeldos allopurinol. Patienter med normal njurfunktion ackumulerar gradvis oxipurinol tills en steady state-koncentration av oxipurinol nås i plasma. Sådana patienter som tar 300 mg allopurinol dagligen har generellt plasmakoncentrationer av oxipurinol på 5–10 mg/liter.

Oxipurinol elimineras oförändrat i urinen men har en lång halveringstid för eliminering eftersom det genomgår tubulär reabsorption. Rapporterade halveringstider ligger mellan 13,6 och 29 timmar. De stora skillnaderna mellan dessa värden kan förklaras av olikheterna i studiedesign och/eller kreatininclearance hos patienterna.

### Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion

Clearance av allopurinol och oxipurinol är starkt nedsatt hos patienter med dålig njurfunktion vilket leder till högre plasmanivåer vid kronisk behandling. Patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearancevärden på mellan 10 och 20 ml/min visade plasmakoncentrationer av oxipurinol på ca 30 mg/liter efter långvarig behandling med 300 mg allopurinol per dag. Detta är ungefär den koncentration som skulle uppnås med doser på 600 mg/dag hos patienter med normal njurfunktion. Därför kan en minskning av dosen krävas för patienter med nedsatt njurfunktion.

### Farmakokinetik hos äldre

Kinetiken för läkemedlet förändras troligen inte annat än på grund av försämring av njurfunktionen (se Farmakokinetik vid nedsatt njurfunktion).

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

## Teratogenicitet

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten visade fosterabnormiteter men i en likartad studie på råttor med 120 mg/kg på dag 12 av dräktigheten observerades inga abnormiteter. Omfattande studier med höga perorala doser allopurinol hos möss på upp till 100 mg/kg/dag, hos råttor upp till 200 mg/kg/dag och hos kaniner på upp till 150 mg/kg/dag under dag 8 till 16 av dräktigheten gav inga teratogena effekter.

En *in vitro*-studie med fetala spottkörtlar från möss i odling för detektion av embryotoxicitet tydde på att allopurinol inte kan förväntas orsaka embryotoxicitet utan att även ha toxisk effekt på modern.

I djurförsök har långvarig användning av höga doser allopurinol lett till bildning av xantinutfällningar (njurstenssjukdom) som ledde till morfologiska förändringar av uremiska organ.

Det finns inga fler icke-kliniska data som anses relevanta för den kliniska säkerheten utöver de som ingår i andra avsnitt av produktresumén.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Cellulosa pulver  
Povidon K25  
Makrogol 4000  
Krospovidon  
Talk  
Magnesiumstearat  
Mikrokristallin cellulosa

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

5 år

HDPE-burk: Efter det första öppnandet: 6 månader

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Apurin Sandoz 100 mg  
PVC/Al- och PP/Al-blistarförpackning om 1, 7, 10, 25, 28, 30, 50, 90, 100 tabletter  
HDPE-tablettburkar med PE-lock och 50, 100, 250, 500, 1 000 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Apurin Sandoz 300 mg  
PVC/Al- och PP/Al-blistarförpackning om 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 105 tabletter  
HDPE-tablettburkar med PE-lock och 20, 30, 50, 100, 105, 250, 500, 1 000 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 24599  
300 mg: 24600

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.04.2020