

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit
Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 100 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 35 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit
Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 106 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, jakourteellinen, litteä sylinterimäinen tabletti, jonka jakourteen toisella puolella on merkintä ”I” ja toisella puolella merkintä ”56”. Tabletin toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Halkaisija: noin 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, jakourteellinen, litteä sylinterimäinen tabletti, jonka jakourteen toisella puolella on merkintä ”I” ja toisella puolella merkintä ”57”. Tabletin toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Halkaisija: noin 11 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavaliohoidolla hallintaan, mukaan lukien eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia ja hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin kihti ja uraattinefropatia; virtsahappokivien liuotus ja ehkäisy.
- Toistuvien sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien hoito potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa, kun nesteytys, ruokavalio ja vastaavat toimenpiteet eivät tehoa.

Lapset ja nuoret

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Allopurinol 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. kohta *Munuaisten vajaatoiminta*).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

- 100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,
- 300–600 mg/vrk, jos tila on keskivaikea,
- 700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

Jos annostus tulee laskea painon mukaan (mg/kg), on käytettävä 2–10 mg/kg/vrk annoksia.

Pediatriset potilaat

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit: pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 15 kg.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit: pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 45 kg.

Alle 15-vuotiaat lapset: Vuorokausiannos on 10–20 mg/painokg ja enintään 400 mg vuorokaudessa jaettuna 3 annokseen.

Valmistetta on tarpeen käyttää lapsilla vain harvoin lukuun ottamatta potilaita, joilla on pahanlaatuisia tiloja (etenkin leukemia), ja tiettyjä entsyymipuutoksia, kuten Lesch-Nyhanin oireyhtymä.

Iäkkäät potilaat

Valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattiarvojen korjautuminen. Kohdan *Munuaisten vajaatoiminta* ja kohdan 4.4 ohjeisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta, joten lääkettä voi ja/tai sen metaboliitteja voi kertyä munuaisten vajaatoimintapotilaiden elimistöön, mikä voi johtaa plasman puoliintumisaikojen pitenemiseen.

Seuraavassa taulukossa esitetään suuntaa-antavat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilaille:

Kreatiinipuhdistuma	Vuorokausiannos
> 20 ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk

< 10 ml/min	100 mg/vrk tai pidempi annosväli
-------------	----------------------------------

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, käytetään enintään 100 mg/vrk allopurinoliannoksia tai annetaan 100 mg:n kerta-annoksia ja pidennetään annosväliä yli vuorokauden pituiseksi.

Jos plasman oksipurinolipitoisuuksia on mahdollista tarkkailla, annos on säädettävä siten, että plasman oksipurinolitasot ovat alle 100 mikromoolia/litra (15,2 mg/litra).

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissa. Jos dialyysia tarvitaan 2–3 kertaa viikossa, on harkittava vaihtoehtoista annostusratkaisua, jossa Allopurinol Sandoz -valmistetta annetaan 300–400 mg heti kunkin dialyysikerran jälkeen, eikä sitä anneta lainkaan hoitojen välisenä aikana.

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 Allopurinol Sandoz -valmisteella ennen sytostaattihoidon aloittamista. Riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia, jotta diureesi pysyy optimaalisena, ja virtsa tulee yrittää alkalisoida virtsan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinol Sandoz -annoksen tulisi olla suositellun annostelualueen 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.

Seurantaohjeet

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

Antotapa

Allopurinol Sandoz -valmiste voidaan ottaa ruuan jälkeen. Jos vuorokausiannos on yli 300 mg ja ruoansulatuskanavan intoleranssia ilmenee, vuorokausiannos voi olla tarpeen jakaa useaksi annokseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireyhtymä, SJS ja TEN

Allopurinoliyliherkkyysreaktiot voivat käydä ilmi monin eri tavoin. Esimerkiksi makulopapulaarista eksanteemaa, yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) / toksisista epidermaalista nekrolyysiä (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.

HLA-B*5801-alleeli

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyysreaktion ja SJS/TEN:in 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 allopurinolihoidon 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, thaimaalasta 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 (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkysoireyhtymän 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.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. (Ks. kohta 4.2.) Potilailla, jotka saavat verenpaine- tai sydämen vajaatoimintalääkitystä (esim. diureetteja tai ACE:n estäjiä), saattaa olla samanaikainen munuaisten vajaatoiminta. Allopurinolin käytössä on siksi syytä varovaisuuteen tällaisten potilaiden osalta.

Oireetonta hyperurikemiaa ei sinänsä yleensä pidetä allopurinolin käyttöaiheena. Juoma -ja ruokavaliomuutokset ja taustalla olevan syyn hoitaminen voivat vielä korjata tilanteen.

Akuutit kihtikohtaukset

Allopurinolihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin kihtikohtaus on päättynyt täysin, sillä hoidon liian varhainen aloitus saattaa laukaista uuden kohtauksen.

Allopurinol Sandoz -hoidon varhaisvaiheissa saattaa kehittyä kihtikohtaus samaan tapaan kuin urikosuuristen lääkehoitojen alkuvaiheissakin. Siksi on hyvä käyttää sopivaa anti-inflamatorista lääkettä tai kolkisiinia estohoitona vähintään kuukauden ajan. Sopivaa annostusta, varotoimia ja varoituksia koskevat tiedot tulee selvittää kirjallisuudesta.

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy kihtikohtaus, hoitoa tulee jatkaa samalla annostuksella. Samalla kihtikohtausta hoidetaan sopivalla anti-inflamatorisella aineella.

Ksantiinin kertyminen

Jos potilaalla on sairaus, joka lisää uraatin muodostumista huomattavasti (esim. pahanlaatuinen sairaus ja sen hoito, Lesch-Nyhanin oireyhtymä), virtsan absoluuttinen ksantiinipitoisuus voi joissakin harvinaisissa tapauksissa lisääntyä niin paljon, että ksantiinia voi kertyä potilaan virtsateihin. Tätä riskiä voidaan pienentää riittävällä nesteytyksellä virtsan laimentamiseksi optimaalisesti.

Munuaisten virtsahappokivien juuttuminen

Riittävä Allopurinol Sandoz -hoito johtaa suurten virtsahaposta johtuvien munuaisten tai munuaisaltaan kivien liukenemiseen, jolloin ne voivat joskus harvoin juuttua kiinni virtsanjohtimeen.

Munuaisperäisen kihdin ja virtsahappokivien hoidossa potilaan tulee erittää vähintään 2 litraa virtsaa vuorokaudessa ja virtsan pH-arvon tulee olla alueella 6,4–6,8.

Laktoosi-intoleranssi

Allopurinol Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö.

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 tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

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

Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, on käytettävä vain neljänneistä tavanomaisesta 6-merkaptopuriini- tai atsatiopriiniannoksesta. Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä, ja toimii siten atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin metabolisen inaktivaation vastavaikuttajana. Näiden lääkeaineiden pitoisuudet seerumissa voivat nousta toksisille tasoille, ellei annosta pienennetä.

Vidarabiini (adeniiniarabinosidi)

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.

Salisylaatit ja urikosuuriset aineet

Allopurinolin pääasiallinen metaboliitti oksipurinoli on farmakologisesti aktiivinen ja eliminoituu munuaisten kautta samaan tapaan kuin uraattikin. Näin ollen urikosuuriset lääkkeet kuten probenesidi tai suuret salisyylaattiannokset 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 saattavat kilpailla erittymisestä munuaistubuluksissa.

Kumariiniantikoagulantit

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien 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 allopurinolihoidon 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 lääkkeitä yhdessä. Ilmoitetun yhteyden syytä ei ole selvitetty. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa käyttäville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke kuin ampisilliini tai amoksisilliini.

Syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, mustiini

Allopurinolihoidon yhteydessä on ilmoitettu syklofosfamidin ja muiden sytotoksisten aineiden aiheuttaman luuydinsuppression korostumista potilailla, joilla oli jokin syöpäsairaus (leukemiaa lukuun ottamatta). Kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui syklofosfamidia, doksorubisiinia, bleomysiiniä, prokarbatsiinia ja/tai mustiinia (kloorimetriinihydrokloridia) käyttäviä potilaita, allopurinoli ei nähtävästi kuitenkaan voimistanut näiden sytotoksisten aineiden toksisia vaikutuksia.

Siklosporiini

Ilmoitukset viittaavat siihen, että plasman siklosporiinipitoisuudet saattavat suurentua allopurinolihoidon aikana. Siklosporiinin toksisuus saattaa voimistua, mikä on otettava huomioon, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Didanosiiini

Didanosiiinia käyttäneillä terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla didanosiiinin C_{max} - ja AUC-arvot plasmassa suurenevät noin kaksinkertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg/vrk). Terminaalinen puoliintumisaika ei muuttunut. Näiden kahden lääkkeen samanaikainen käyttö ei yleensä ole suositeltavaa. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, didanosiiiniannosta voi olla tarpeen pienentää ja potilaita on seurattava tarkasti.

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. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa on saatu ristiriitaisia tuloksia (ks. kohta 5.3).

Valmistetta tulee käyttää raskausaikana vain, jos käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja jos sairaus itsessään aiheuttaa riskejä äidille tai sikiölle.

Imetys

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

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 imetyksen lopettamisesta tai allopurinolihoidon keskeyttämisestä/lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu huimausta, väsymystä, ja ataksiaa, potilaiden on syytä noudattaa varovaisuutta autolla ajamisen, koneiden käytön ja vaarallisten toimien suhteen ennen kuin ovat jokseenkin 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 esiintyvyysluokat 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 yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten esiintyvyys on suurempi, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus.

Taulukko 1 Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinainen	Furunkkeli
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi ¹ Aplastinen anemia ¹ Trombosytopenia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ²
	Hyvin harvinainen	Angioimmunoblastinen T-solulymfooma ³ , Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Diabetes Hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Masentuneisuus
Hermosto	Hyvin harvinainen	Kooma Halvaantuminen Ataksia Perifeerinen neuropatia Parestesia Uneliaisuus Päänsärky Makuaistin muutokset
Silmät	Hyvin harvinainen	Kaihi Näön heikkeneminen Makulopatia

Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Kiertohuimaus
Sydän	Hyvin harvinainen	Angina pectoris Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Oksentelu ⁴ Pahoinvointi ⁴
	Hyvin harvinainen	Toistuva verioksennus Rasvaripuli Stomatiitti Suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toimintakoearvojen muutokset ⁵
	Harvinainen	Hepatiitti (myös maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶
	Hyvin harvinainen	Angioedeema ⁷ Lääkeainehottuma Hiustenlähtö Hiusten värinmuutos
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Verivirtsaisuus Atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Hedelmättömyys miehillä Erektiohäiriöt Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen	Edeema Pahoinvointi Astenia Kuume ⁸
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren tyreotropiini ⁹

¹ 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

² Viivästynyttä usean elimen yliherkkyysoireyhtymää (yliherkkyysyndrooma eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurentuneisuutta, poikkeavia maksan toimintakoearvoja ja katoavaa sappitieoireyhtymää (maksan sappitiehyiden 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, allopurinoli on keskeytettävä **VÄLITTÖMÄSTI EIKÄ SITÄ SAA ALOITTA A UDELLEEN**.

Yleistyneiden yliherkkyysreaktioiden yhteydessä on esiintynyt munuaisten ja/tai maksan häiriöitä yleensä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

³ Angioimmunoblastista lymfadenopatiaa on raportoitu hyvin harvoin sen jälkeen, kun yleistyneestä lymfadenopatiasta on otettu koepala. Tämä vaikutus näyttää korjaantuvan allopurinolin lopettamisen jälkeen.

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

⁵ Maksan toiminnan heikkenemistä on raportoitu ilman, että potilaalla on ilmennyt selvää yleistynyttä herkistymistä.

⁶ Iho-oireet ovat yleisimpiä haittavaikutuksia ja ne voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai purpurisia, harvoin eksfoliatiivisia, 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 yliherkkyysoireiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Niiden hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos sairaus diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja sen mahdollisesti aiheuttaneen lääkkeen käyttö lopetetaan. Lievän reaktion parannuttua voidaan allopurinolihoito haluttaessa aloittaa uudelleen käyttäen pieniä annoksia (esim. 50 mg/vrk) jota lisätään vähitellen. HLA-B*5801-alleelin seulontaa ennen allopurinolihoitoa aloittamista uudelleen on harkittava. Jos ihottumaa tulee uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava LOPULLISESTI, koska seurauksena voisi olla vakavampia yliherkkyysoireita (ks. kohta Immuniijärjestelmä). Jos SJS/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyysoireita 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 yliherkkyysoireiden toteamiseen.

⁷ Angioedeemaa on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä.

⁸ Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta Immuniijärjestelmä).

⁹ Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen olennaisissa tutkimuksissa ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta vapaaseen T4-tasoon eivätkä TSH-tasot ilmaisseet subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Raportoitu 22,5 g annos allopurinolia ei aiheuttanut mitään haittavaikutuksia. Yhdellä potilaalla esiintyi 20 g allopurinolikerta-annoksen jälkeen esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Hän toipui yleisen tukihoidon jälkeen.

Hoito

Suurten Allopurinol Sandoz -määrien imeytyminen voi estää voimakkaasti ksantiinioksidaasin toimintaa, mikä ei yleensä aiheuta haittavaikutuksia, ellei se vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja/tai 6-merkaptopuriini. Riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostusta estävät valmisteet

ATC-koodi: M04AA01

Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli alentavat virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasientsyymin toimintaa. Kyseisellä entsyymillä on tärkeä merkitys hypoksantiinin hapettumiselle ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumiselle virtsahapoksi. Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös de novo -puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyylitransferaasin toiminnan estymisen vuoksi. Allopurinolin muita metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu allopurinoli säilyy aktiivisena ja imeytyy nopeasti yläruoansulatuskanavasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötyosuuden 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.

Jakautuminen

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.

Biotransformaatio

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.

Eliminaatio

Oksipurinoli eliminoituu muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä tubuluksissa tapahtuvan takaisinimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisajan 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 allopurinolihoitoon 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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Eräässä tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin 50–100 mg/kg intraperitoneaalisesti raskauden 10. tai 13. päivänä, todettiin sikiömuutoksia, kun taas samankaltaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa annettiin 120 mg/kg raskauden 12. päivänä, ei havaittu kehityshäiriöitä. Suurilla allopurinoliannoksilla tehdyissä laajoissa tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Tutkimuksissa allopurinolia annettiin hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk raskauden 8.–16. päivänä.

Eräässä *in vitro* -tutkimuksessa, jossa hiiren sikiön sylkirauhasia käytettiin viljelyyn, todettiin ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta ilman, että myös emälle aiheutuisi toksisuutta.

Eläinkokeissa suurten allopurinoliannosten pitkäaikainen käyttö aiheutti ksantiinikertymien muodostumista (virtsakivitauti), mikä aiheutti virtsateiden morfologian muutoksia.

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa esitettyjen tietojen lisäksi saatavana ei ole muita ei-kliniisiä tietoja, joiden katsottaisiin olevan olennaisia kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

HDPE-purkki:

Käytettävä 6 kuukauden sisällä ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit:

Läpipainopakkaus: PVC/Al

Pakkauskoot: 20, 30, 50, 60, 100 tablettia
30 x 1 tabletin yksittäispakattu läpipainopakkaus

Purkki: HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-korkki, tai lämpösinetöity purkki, jonka PP-korkki ei ole lapsiturvallinen

Pakkauskoot: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tablettia

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit:

Läpipainopakkaus: PVC/Al

Pakkauskoot: 30, 60, 100 tablettia
30 x 1 tabletin yksittäispakattu läpipainopakkaus

Purkki: HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-korkki

Pakkauskoot: 100, 105, 125 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 33437

300 mg: 33438

9 MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.7.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.8.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Varje tablett innehåller 100 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 35 mg laktos (som monohydrat).

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter
Varje tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 106 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Vita till benvita, skårade, flata cylindriska tabletter märkta med ”I” och ”56” på vardera sidan om brytskåran på den ena sidan av tablettens och släta på andra sidan. Diameter: ca 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter
Vita till benvita, skårade, flata cylindriska tabletter märkta med ”I” och ”57” på vardera sidan om brytskåran på den ena sidan av tablettens och släta på andra sidan. Diameter: ca 11 mm.

Brytskåran är inte till för att dela tablettens i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Alla former av hyperurikemi som inte kan kontrolleras med diet, inklusive sekundär hyperurikemi av varierande ursprung och kliniska komplikationer av hyperurikemiska tillstånd, särskilt manifest gikt, uratnefropati och för upplösning och prevention av njursten.
- Hantering av återkommande blandade kalciumoxalatstenar vid samtidig hyperurikemi när åtgärder som rör vätska, kost och liknande har misslyckats.

Barn och ungdomar

- Sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.
- Urinsyraneuropati under behandling av leukemi.
- Ärftliga enzymbristsjukdomar, Lesch-Nyhan's syndrom (partiell eller total brist på hypoxantinguaninfosforibosyltransferas) och brist på adeninfosforibosyltransferas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Allopurinol Sandoz ska sättas in i låg dos, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och dosen ska ökas endast om serumuratsvaret är otillfredsställande. Särskild försiktighet ska iaktas vid dålig njurfunktion (se *Nedsatt njurfunktion*).

Följande doseringsscheman föreslås:

100 till 200 mg dagligen vid milda besvär
 300 till 600 mg dagligen vid måttliga besvär
 700 till 900 mg dagligen vid allvarliga besvär

Om dosering baserad på mg/kg kroppsvikt krävs ska 2 till 10 mg/kg kroppsvikt/dag användas.

Pediatrisk population

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter: *pediatrisk population* ≥ 15 kg kroppsvikt.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter: *pediatrisk population* ≥ 45 kg kroppsvikt.

Barn under 15 år: 10 till 20 mg/kg kroppsvikt/dag upp till högst 400 mg dagligen givet som 3 uppdelade doser.

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

Äldre

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 oxipurinolvåerna 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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.

Råd om övervakning

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

Administreringsätt

Allopurinol Sandoz 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.

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 nogta 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. (Se avsnitt 4.2) 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.

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 Sandoz 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 Sandoz leder till upplösning av stora njurbäckenstenar, vilket indirekt kan leda till impaktion av uretären.

Vid behandling av gikt och uratstenar bör mängden producerad urin vara minst 2 liter per dag och urinens pH bör hållas i intervallet 6,4–6,8.

Laktosintolerans

Allopurinol Sandoz tabletter innehåller laktos och ska därför inte ges till patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Sköldkörtelsjukdomar

Förhöjda TSH-värden ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) 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, alkylhalogenider) förekommer blodyskrasier 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

Vid samtidig administrering med allopurinol bör dosen 6-merkaptopurin eller azatioprin minskas med 25 % av den vanliga dosen. Allopurinol hämmar xantinoxidas och motverkar den metabola inaktiveringen av azatioprin och 6-merkaptopurin. Serumkoncentrationerna av dessa läkemedel kan nå toxiska nivåer om doseringen inte minskas.

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.

Cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, mekloretoamin

Ökad benmärgssuppression med cyklofosfamid och andra cytotoxiska medel har rapporterats hos patienter med neoplasier (andra än leukemi) i närvaro av allopurinol. I en välkontrollerad studie med patienter som behandlades med cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin och/eller mekloretoamin (klormetinhydroklorid) föreföll allopurinol inte öka den toxiska reaktionen på dessa cytotoxiska medel.

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. Samadministrering av dessa två läkemedel rekommenderas generellt inte. Om samtidig användning är oundviklig kan en minskning av didanosindosen krävas och patienterna bör övervakas noga.

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 bör endast användas vid graviditet om det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär risker för modern eller fostret.

Amning

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

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):

Incidensen av biverkningar är högre i närvaro av njur- och/eller leversjukdom.

Tabell 1 Biverkningar		
Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkel
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos ¹ Aplastisk anemi ¹ Trombocytopeni ¹
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ³ , 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
Ögon	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 ⁴ Illamående ⁴
	Mycket sällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändrad tarmfunktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ⁶
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁷ 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 ⁸
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁹

¹ 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.

² 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.

När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppträtt har njur- och/eller leversjukdom vanligen förelegat, i synnerhet vid dödligt utfall.

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

⁴ 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.

⁵ Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan tydliga tecken på mer generaliserad överkänslighet.

⁶ 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. Man bör överväga att screena för närvaro av HLA-B*58:01-allelen innan allopurinol återinsätts. Om hudutslagen återkommer ska allopurinol sättas ut PERMANENT eftersom allvarligare 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.

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

⁸ Feber har rapporterats uppträda med och utan tecken och symtom på en mer generaliserad överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se Immunsystemet).

⁹ Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterats 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Intag av upp till 22,5 g allopurinol utan biverkningar har rapporterats. Symtom och tecken med bland annat illamående, kräkning, diarré och yrsel har rapporterats hos en patient som intagit 20 g allopurinol. Återhämtning efter allmänna stödåtgärder.

Åtgärder

Massivt upptag av Allopurinol Sandoz 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.

Adekvat vätskebalans för att upprätthålla optimal diures underlättar utsöndringen 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. Förutom hämningen av purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, hämmas de novo-biosyntesen av purin genom återkopplingshämmning av hypoxantinguanosyltransferas. Andra metaboliter av allopurinol är bland annat allopurinolribosid och oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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.

Distribution

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.

Metabolism

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.

Eliminering

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

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

HDPE-burk:
Efter det första öppnandet: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter:

Blister: PVC/Alu
Förpackningsstorlekar 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter
30 x 1 tabletter endosblister

Burk: HDPE-burk med barnskyddande PP-lock eller icke-barnskyddande PP-lock
med induktionsförsegling.
Förpackningsstorlekar 50, 100, 105, 125, 250 och 500 tabletter

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter:

Blister: PVC/Alu
Förpackningsstorlekar 30, 60, 100 tabletter
30 x 1 tabletter endosblister

Burk: HDPE-burk med barnskyddande PP-lock
Förpackningsstorlekar 100, 105, 125 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande 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: 33437
300 mg: 33438

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11.7.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.8.2019