

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allopurinol Orion 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 145,9 mg laktoosia (monohydraattina).

Yksi tabletti sisältää väriaineena 2,6 mg paraoranssia (atsoväriaine).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Persikanvärinen pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka halkaisija on noin 11 mm.

Tabletin toisella puolella on merkinnät ”AL” ja ”300”, ja niiden välissä on jakouurre. Toinen puoli on sileä.

Tabletin voi jakaa 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 oireinen kihti, uraattinefropatia sekä virtsahappokivien liuotus ja ehkäisy
- Uusiutuvien, sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien hoito potilailla, joilla on samanaikainen hyperurikemia, kun nesteytys, ruokavaliohoito ja muut vastaavat toimenpiteet eivät ole tuottaneet toivottua tulosta.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta.

Annostus

Aikuiset

Haittävaikutusten riskin pienentämiseksi allopurinolihoito on aloitettava pienellä annoksella, esim. 100 mg/vrk, ja annosta saa suurentaa vain, jos seerumin uraattivaste on riittämätön. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos munuaisten toiminta on heikkoa.

Lievissä tapauksissa 2–10 mg/painokg tai 100–200 mg vuorokaudessa, keskivaikeissa tapauksissa 300–600 mg vuorokaudessa ja vaikeissa tapauksissa 700–900 mg vuorokaudessa. Haittävaikutusten riskin pienentämiseksi allopurinolihoito on aloitettava pienellä annoksella, esim. 100 mg/vrk, ja

annosta saa suurentaa vain, jos seerumin uraattivaste on riittämätön. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on huono (ks. *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*).

Pediatriset potilaat

Tabletit sisältävät paraoranssia (atsoväriaine), eikä niitä saa antaa lapsille.

Iäkkäät potilaat

Allopurinolin käytöstä iäkkäillä ei ole spesifisiä annossuosituksia, joten tämän potilasryhmän hoidossa on käytettävä pienintä mahdollista annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattipitoisuuden lasku. Katso annostusohjeet kohdasta kohta *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* (ks. myös kohta 4.4).

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten heikentynyt munuaisten toiminta voi johtaa tämän lääkeaineen ja/tai sen metaboliittien kertymiseen elimistöön ja sitä kautta puoliintumisaikojen pitenemiseen. Seuraavassa taulukossa annettuja ohjeita voidaan käyttää annostusohjeina potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Kreatiniinipuhdistuma

> 20 ml/min

10–20 ml/min

< 10 ml/min

Annostus

tavanomainen annos

100–200 mg/vrk

100 mg/vrk tai pidemmät antovälit

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, on vakavasti harkittava hoidon aloittamista annoksella, joka on korkeintaan 100 mg vuorokaudessa. Annosta saa nostaa vain, jos vaikutus virtsan ja/tai seerumin uraattipitoisuuksiin ei ole tyydyttävä. Jos munuaisten vajaatoiminta on vaikea, voi olla tarpeen antaa vähemmän kuin 100 mg vuorokaudessa tai pidentää annosteluväliä eli antaa 100 mg:n annos harvemmin kuin kerran vuorokaudessa.

Jos plasman oksipurinolipitoisuuden seuranta on mahdollista, annosta säädetään siten, että plasman oksipurinolipitoisuudet ovat alle 100 mikromol/l (15,2 mikrog/ml).

Annossuositus dialyysipotilaille

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissä. Jos potilas tarvitsee dialyysihoitoa 2–3 kertaa viikossa, on harkittava vaihtoehtoisen annosteluohjelman käyttöä ja 300–400 mg:n Allopurinol Orion -annosten antoa aina välittömästi jokaisen dialyysikerran jälkeen (eikä muita annoksia näiden annosten välissä).

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Säännöllisten maksan toimintakokeiden tekeminen on suositeltavaa hoidon alkuvaiheissa.

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

On suositeltavaa korjata hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria Allopurinol Orion -hoidolla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää varmistaa riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi ja pyrkiä alkalisomaan virtsa uraattien/virtsahapon liukenevuuden parantamiseksi. Allopurinol Orion -annostuksen on oltava suositellun annostelualueen alaosassa.

Jos uraattinefropatia tai muu patologinen syy on heikentänyt munuaisten toimintaa, on noudatettava ohjeita kohdassa 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*.

Nämä toimenpiteet voivat vähentää ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertymistä, mikä muuten voisi muuttaa kliinistä tilannetta aikaisempaa monimutkaisemmaksi. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Seuranta

Annosta on säädettävä seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin.

Antotapa

Allopurinol Orion -tabletit otetaan suun kautta kerran vuorokaudessa aterian jälkeen. Valmiste on hyvin siedetty, etenkin aterian jälkeen otettuna. Jos vuorokausiannos ylittää 300 mg ja ruoansulatusvaivoja ilmenee, annoksen jakaminen saattaa olla tarpeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys allopurinolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Allopurinolia ei pidä määrätä potilaille, joita hoidetaan atsatiopriinillä tai 6-merkaptopuriinilla, ellei näiden lääkeaineiden annosta pienennetä yhteen neljännekseen aiemmin määrätystä annoksesta (ks. kohta 4.5).

Akuutit kihtikohtaukset: Allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi, koska tämä voisi aiheuttaa uusia kohtauksia. Allopurinolihoiton alkuvaiheessa, samoin kuin hoidettaessa urikosuurisilla aineilla, voi kehittyä akuutti kihtiartriittikohtaus. Siksi on hyvä käyttää sopivaa anti-inflammatorista lääkettä tai kolkisiinia estohoitona vähintään kuukauden ajan. Sopivaa annostusta, varotoimia ja varoituksia koskevat tiedot on selvitettävä kirjallisuudesta. Jos allopurinolia saavalle potilaalle kehittyy akuutti kohtaus, hoitoa on jatkettava samalla annoksella, samanaikaisesti kun akuutti kohtaus hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä.

Maksan ja munuaisten heikentynyt toiminta

Potilailla, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt, on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on allopurinolin kertymisen riski (ks. kohta 4.2). Potilailla, joiden hypertensiota tai sydämen vajaatoimintaa hoidetaan esimerkiksi diureeteilla tai ACE:n estäjillä, saattaa olla jonkin verran samanaikaista munuaistoiminnan heikkoutta, ja allopurinolia on käytettävä varoen tässä ryhmässä.

Kroonisesti heikentyneeseen munuaisten toimintaan ja samanaikaiseen diureettien, erityisesti tiatsidien, käyttöön voi liittyä suurentunut allopurinolin indusoiman SJS-/TEN-oireyhtymän ja muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi ja pysyvästi heti ensimmäisten oireiden ilmaantuessa (ks. kohta 4.8).

Oireeton hyperurikemia sinänsä ei yleensä ole allopurinolin käytön indikaatio. Taustalla olevan syyn hoitaminen neste- ja ruokavaliomuutosten avulla saattaa korjata tilan.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa voi ilmetä trombosytopeniaa, agranulosytoosia ja aplastista anemiasa, erityisesti henkilöillä, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, mikä vahvistaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla. Jos hematologisten haittavaikutusten merkkejä ja oireita ilmenee, allopurinolihoiton keskeyttämistä on harkittava.

Ksantiinin kertyminen: Tilanteissa, joissa uraatin muodostumisnopeus on kasvanut paljon (esim. pahanlaatuinen sairaus ja sen hoito, Lesch–Nyhanin oireyhtymä), ksantiinin absoluuttinen pitoisuus virtsassa voi harvinaisissa tapauksissa nousta niin korkealle, että sitä kertyy virtsateihin. Tämä riski voidaan minimoida riittävällä nesteytyksellä, jolloin virtsa laimenee optimaalisesti.

Virtsahappo-munuais kivien impaktio: Riittävä hoito allopurinolilla johtaa suurten virtsahappo-munuaislaskivien liukenemiseen, jolloin niiden osia voi mahdollisesti pakkautua virtsaputkeen.

Munuaisperäisen kihdin ja virtsahappokivien hoidon aikana tuotettavan virtsan määrän pitäisi olla vähintään 2 litraa vuorokaudessa ja virtsan pH:n pitäisi olla 6,4–6,8.

Yliherkkyysoireyhtymät, Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
Allopurinolihoito on lopetettava VÄLITTÖMÄSTI, jos potilas saa ihottuman tai jonkin muun yliherkkyyteen viittaavan oireen, koska hoidon jatkaminen voisi aiheuttaa vakavampia yliherkkyysoireyhtymiä (ks. kohta 4.8 – *Immuunijärjestelmä ja Iho ja ihonalainen kudokset*). Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysoireyhtymät voivat ilmetä monilla eri tavoilla, mukaan lukien täpläinen tai näppyläinen ihottuma, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Nämä reaktiot ovat kliinisiä diagnooseja, ja päätöksenteon on perustuttava niiden kliiniseen kuvaan. Jos jokin tällainen reaktio ilmenee missä tahansa vaiheessa hoidon aikana, allopurinolin käyttö on lopetettava välittömästi. Potilaiden, joilla on todettu allopurinolin käytön yhteydessä yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) tai SJS/TEN, ei pidä aloittaa allopurinolin käyttöä uudelleen. Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysoireyhtymien hoitamisessa.

*HLA-B*5801-alleeli*

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyysoireyhtymän ja SJS:n/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 on harkittava ennen allopurinolihoitoa 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 korealasta syntyperää oleville potilaille, lääkärin on harkittava 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 korealasta syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja hoidosta saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS:n/TEN:n varalta, ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito heti ensimmäisten oireiden ilmaantuessa.

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

Kilpirauhassairaudet

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

Apuaineet

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Paraoranssi (atsoväriaine) saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per tabletti, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini: Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia annetaan samanaikaisesti allopurinolin kanssa, merkaptopuriiniannoksen ja atsatiopriiniannoksen on oltava vain 25 % tavanomaisesta annoksesta. Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä ja toimii atsatiopriinin ja 6-

merkaptopuriinin metabolisen inaktivaation vastavaikuttajana. Näiden lääkeaineiden pitoisuudet seerumissa voivat kohota toksisille tasoille, ellei annoksia 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.

Salisylaattit ja virtsahapon erityistä lisäävät aineet: Allopurinolin metaboliitti oksipurinoli on farmakologisesti aktiivinen ja eliminoituu munuaisten kautta samaan tapaan kuin uraattikin. Näin ollen virtsahapon erityistä lisäävät aineet, kuten probenesidi, tai suuret salisylaattiannokset saattavat nopeuttaa oksipurinolin eliminaatiota. Tämä voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta, mutta ilmiön merkitys on kuitenkin arvioitava tapauskohtaisesti.

Klooripropamidi: Jos Allopurinol Orion -valmistetta annetaan samanaikaisesti klooripropamidin kanssa ja potilaan munuaistoiminta on huono, hypoglykeeminen vaikutus 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 on seurattava tarkoin.

Fenytoiini: Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin hapettumista maksassa, mutta tämän kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Teofylliini: Teofylliinin metabolian estymistä on ilmoitettu. Yhteisvaikutuksen mekanismina voi olla ksantiinioksidaasin osallistuminen teofylliinin biotransformaatioon ihmisellä. Teofylliini-pitoisuuksia on seurattava potilailla, jotka aloittavat allopurinolihoiton tai joiden annosta nostetaan.

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 vahvistettu. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa käyttäville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke kuin ampisilliini tai amoksisilliini.

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.

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

Didanosiiini: Didanosiiiniä 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 lääkeaineen samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, voi didanosiiiniannoksen pienentämiseen olla tarvetta, ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät: Yliherkkyyseriskin suurenemista on raportoitu, kun allopurinolia on annettu ACE:n estäjien kanssa, etenkin heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä. Esimerkiksi allopurinolin ja kaptopriilin samanaikaisessa käytössä ihoon kohdistuvien haittavaikutusten riski voi suurentua, etenkin potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

Diureetit: Allopurinolin ja furosemidin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksesta, joka aiheuttaa seerumin uraatin ja plasman oksipurinolin pitoisuuksien suurenemista.

Yliherkkyyseriskin suurenemista on raportoitu, kun allopurinolia on annettu diureettien (erityisesti tiatsidien) kanssa, etenkin heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Allopurinolin käytön turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuuskokeissa on saatu ristiriitaisia tuloksia (ks. kohta 5.3).

Allopurinolia saa käyttää raskauden aikana vain, jos käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja jos sairaus itsessään aiheuttaa riskejä äidille tai sikiölle.

Imetys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tälle valmisteelle ei ole nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten yleisyys voidaan arvioida. Haittavaikutusten esiintyvyys saattaa vaihdella sen mukaan, miten suuri annos on ja annetaanko lääkeainetta samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

Seuraavassa esitetyt haittavaikutusten esiintyvyyden luokat 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. Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavan luokituksen mukaisesti:

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 esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutusten ilmaantuvuus on suurempi munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöiden yhteydessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Infektiot				Furunkuloosi	
Veri ja imukudos				Agranulosytoosi ¹ , aplastinen anemia ¹ , trombosytopenia ¹ ,	

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				leukopenia, leukosytoosi, eosinofilia, puhdas punasoluaplasia	
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyyshäiriöt ²		Angioimmuunoblastinen lymfadenopatia, anafylaktinen reaktio	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus				Diabetes, hyperlipidemia	
Psyykkiset häiriöt				Masennus	
Hermosto				Kooma, halvaantumisen, ataksia, neuropatia, parestesiat, uneliaisuus, päänsärky, makuaistin häiriöt	Aseptinen meningiitti
Silmät				Kaihi, näköhäiriöt, makulan muutokset	
Kuulo ja tasapainoelin				Huimaus	
Sydän				<i>Angina pectoris</i> , bradykardia	
Verisuonisto				kohonnut verenpaine	
Ruoansulatuselimistö		Oksentelu, pahoinvointi ³ , ripuli		Toistuva verioksentelu, rasvaripuli, stomatiitti, suolen toiminnan muutokset	
Maksa ja sappi		Oireeton maksan toimintakokeiden laboratoriarvojen kohoaminen	Hepatiitti (mukaan lukien maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁴		
Iho ja ihonalainen kudokset	Ihottuma ⁵		Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen	Angioedeema ⁷ , <i>erythema fixum</i> , alopesia, hiusten	

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ⁶	värimuutokset	
Luusto, lihakset ja sidekudos				Lihaskipu	
Munuaiset ja virtsatiet			Virtsakivitauti	Verivirtsaisuus, atsotemia	
Sukupuolielimet ja rinnat				Hedelmättömyys miehillä, erektiohäiriöt, gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Edeema, huonovointisuus, astenia, kuume ⁸	
Tutkimukset	Kilpirauhasta stimuloivan hormonin lisääntyminen veressä ⁹				

1. Trombosytopeniaa, agranulosytoosia ja aplastista anemiaa on raportoitu hyvin harvinaisissa tapauksissa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriö, mikä korostaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla.

2. Vakavia yliherkkyysoireyhtiä, kuten ihoreaktioita, joihin liittyy kesiminen, kuume, lymfadenopatia, nivelkipu ja/tai eosinofilia, esim. Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), ilmenee harvoin (ks. kohta *Iho ja ihonalainen kudos*). Näihin liittyvä vaskuliitti ja kudokset voivat ilmetä monin tavoin, kuten hepatiittina, heikentyneenä munuaisten toimintana, akuuttina sappitietulehdusena, ksantiinikivinä ja hyvin harvinaisissa tapauksissa kohtauksina. Akuuttia anafylaktista sokkia on ilmoitettu hyvin harvinaisissa tapauksissa. Jos jokin tällainen reaktio ilmenee missä tahansa vaiheessa hoidon aikana, Allopurinol Orion -valmisteen käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi. Potilaiden, joilla on todettu allopurinolin käytön yhteydessä yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) tai SJS/TEN, ei pidä aloittaa allopurinolin käyttöä uudelleen.

Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysoireyhtiä hoitamisessa. Munuaisten ja/tai maksan häiriöitä on yleensä esiintynyt yleistyneiden yliherkkyysoireyhtiä yhteydessä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

Yleistyneessä lymfadenopatiassa koepalan oton jälkeistä angioimmunoblastista lymfadenopatiaa on raportoitu hyvin harvoin. Tämä vaikutus näyttää palautuvan allopurinolin lopettamisen jälkeen. Viivästyntä usean elimen yliherkkyysoireyhtymää (yliherkkyyssyndrooma eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurenemista, poikkeavia maksan toimintakoearvoja ja sappitiekatoa eli oireyhtymää, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat, voi esiintyä. Oireyhtymä voi vaihdella. Oireyhtymä voi vaikuttaa myös muihin elimiin (kuten maksaan, keuhkoihin, munuaisiin, haimaan, sydänlihakseen ja paksusuoleen). Jos tällaisia reaktioita ilmenee hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinolin käyttö on välittömästi ja pysyvästi lopetettava.

Munuaisten ja/tai maksan häiriöitä on yleensä esiintynyt yleistyneiden yliherkkyysoireyhtiä yhteydessä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

3. Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin pahoinvointia ja oksentelua. Maha-suolikanavaan haittavaikutusten vähentämiseksi Allopurinol Orion -tabletit otetaan aterian jälkeen.

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

5. Iho-oireet ovat kaikkein yleisimpiä haittavaikutuksia, ja ne voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai purppuraisia ja harvoin eksfoliativisia.

Jos tällaisia oireita ilmaantuu, Allopurinol Orion -hoito on keskeytettävä *välittömästi*. Lievän reaktion parannuttua allopurinolihoito voidaan haluttaessa aloittaa uudelleen käyttäen pieniä annoksia (esim. 50 mg/vrk), joita nostetaan vähitellen. Jos ihottumaa ilmenee uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava lopullisesti, koska seurauksena voisi muutoin olla vakavampia yliherkkyysoireita.

6. Jos SJS:ää/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois, allopurinolihoitoa EI SAA aloittaa uudelleen, koska reaktio voi olla vaikea tai jopa hengenvaarallinen. Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen SJS/TEN-diagnosiin. Jos jokin tällainen reaktio ilmenee missä tahansa vaiheessa hoidon aikana, allopurinolin käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi.

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 *Immuunijärjestelmä*).

9. Suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH) 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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

On raportoitu, että potilas on saanut jopa 22,5 g allopurinolia ilman haittavaikutuksia. Yhdellä potilaalla, joka oli ottanut 20 g allopurinolia, esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Potilas toipui yleisen tukihoidon avulla. Suuren Allopurinol Orion -määrän imeytyminen voi johtaa ksantiinioksidaasin toiminnan voimakkaaseen estymiseen, mikä ei yleensä aiheuta haittavaikutuksia, ellei se vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin 6-merkaptopuriini ja/tai atsatiopriini. Riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien erittymistä. Tarvittaessa voidaan käyttää dialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtiläkkeet; virtsahapon muodostumista estävät valmisteet.

ATC-koodi: M04AA01

Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli pienentävät virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasientsyymin toimintaa. Kyseinen entsyymi katalysoi hypoksantiinin hapettumista ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumista virtsahapoksi. Puriinin katabolian lisäksi joillakin, mutta ei kaikilla, hyperurikemiapotilailla *de novo* -puriinin biosynteesi vaimenee hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyli transferaasin feedback-inhibition kautta. Allopurinolin muita metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu allopurinoli on aktiivista ja imeytyy nopeasti maha-suolikanavan yläosasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötyosuuden arvioidaan olevan 67–90 %. Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet pienenevät nopeasti ja ovat tuskin havaittavissa enää 6 tunnin kuluttua. 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 suurimpia maksassa ja suoliston limakalvoilla, missä ksantiinioksidaasiaktiiviteetti on suurinta.

Biotransformaatio

Allopurinolin päämetaboliitti on oksipurinoli. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

Eliminaatio

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen 48–72 tunnin kuluessa. Allopurinoli eliminoituu lähinnä metaboloitumalla ksantiinioksidaasin ja aldehydioksidaasin välityksellä oksipurinoliksi, ja alle 10 % lääkkeestä erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Allopurinolin puoliintumisaika plasmassa on noin 1–2 tuntia.

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

Oksipurinoli erittyy muuttumattomana virtsaan, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä, koska se imeytyy takaisin munuaisten tubuluksissa. Eliminaation puoliintumisajan on ilmoitettu olevan 13,6–29 tuntia. Arvojen suuret heitellyt johtuvat nähtävästi tutkimusasetelmien ja/tai potilaiden kreatiinipuhdistuman eroista.

Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on huono, jolloin lääkepitoisuudet plasmassa nousevat tavallista suuremmiksi pitkäaikaishoidon yhteydessä. Potilailla, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt ja joiden kreatiinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman oksipurinolipitoisuuden todettiin olevan noin 30 mg/l pitkäaikaisen allopurinolihoidon (300 mg/vrk) yhteydessä. Tämä vastaa suunnilleen pitoisuutta, joka saavutettaisiin annoksella 600 mg/vrk potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Tästä syystä allopurinoliannosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

Lääkkeen farmakokinetiikassa ei todennäköisesti tapahdu muuta kuin munuaistoiminnan heikkenemisestä johtuvia muutoksia (ks. *Farmakokinetiikka potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt*).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin allopurinolia intraperitoneaalisesti 50 mg/kg tai 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 annettiin suuria annoksia allopurinolia (hiirille jopa 100 mg/kg/vrk, rotille jopa 200 mg/kg/vrk ja kaneille jopa 150 mg/kg/vrk) raskauspäivien 8–16 aikana, ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

In vitro -tutkimus, jossa tutkittiin hiiren sikiön sylkirauhasia viljelmässä embryotoksisuuden toteamiseksi, osoitti, ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta aiheuttamatta myös maternaalista 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 prekliinisiä tietoja, joiden olisi katsottu olevan olennaisia kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Paraoranssi (E110)
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

PVDC/PVC/Al-läpipainopakkaus, jossa on 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

41284

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.11.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.11.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Orion 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 145,9 mg laktos (som monohydrat).

Varje tablett innehåller 2,6 mg av färgämnet para-orange (azofärgämne).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

Persikofärgade, ca 11 mm, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "AL" och "300" åtskilda av en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Alla former av hyperurikemi som inte kan kontrolleras med diet inkluderat sekundär hyperurikemi av varierande ursprung samt vid kliniska komplikationer av tillstånd av hyperurikemi, särskilt manifesterad gikt, uratnefropati och för upplösande och förebyggande av njursten.
- Behandling av återkommande blandade kalciumoxalatstenar vid samtidig hyperurikemi, när vätske-, diet- och liknande åtgärder misslyckats.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Dosering

Vuxna

Allopurinol bör sättas in i låg dos, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och endast ökas om serumuratsvaret är otillfredsställande. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är dålig.

2–10 mg/kg kroppsvikt/dag eller 100–200 mg dagligen vid milda besvär, 300–600 mg dagligen vid måttliga besvär, eller 700–900 mg dagligen vid allvarliga besvär. Allopurinol bör introduceras i låga doser, t.ex. 100 mg/dag för att minska risken för biverkningar och dosen bör endast ökas om serum-

urat-responsen inte är tillräcklig. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är nedsatt (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Pediatrisk population

Tabletterna innehåller para-orange (azofärgämne) och ska inte ges till barn.

Äldre

Inga särskilda doseringsrekommendationer, den lägsta dosen som ger tillräcklig uratreduktion bör användas. Se doseringsråd under *Patienter med nedsatt njurfunktion* (se också avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna; därför kan nedsatt njurfunktion leda till retention av läkemedlet och/eller dess metaboliter. Som en konsekvens kan halveringstiden i plasma bli förlängd. Följande schema kan användas som riktlinje för dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion:

<u>Kreatinin-clearance</u>	<u>Dosering</u>
>20 ml/min	normal dos
10–20 ml/min	100–200 mg/dag
<10 ml/min	100 mg/dag eller längre dosintervall

Noggrant övervägande bör göras vid nedsatt njurfunktion. Behandling bör initieras med en maximal dos på 100 mg/dag och dosen bör endast ökas om graden av serum- och/eller urinrespons är otillfredsställande. Vid allvarlig njurinsufficiens rekommenderas en dos på mindre än 100 mg/dag eller singeldoser om 100 mg med längre tidsintervall än en dag.

Om övervakning av plasmaoxipurinol-koncentrationen finns tillgänglig bör dosen justeras för att hålla plasma-oxipurinol-nivåerna under 100 mikromol/l (15,2 mikrogram/ml).

Dosrekommendationer vid dialys

Allopurinol och dess metaboliter avlägsnas vid dialys. Om dialys behövs 2 till 3 gånger/vecka bör ett alternativt doseringsschema övervägas, där 300–400 mg allopurinol ges direkt efter varje dialys, utan någon dos däremellan.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Reducerade doser bör användas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Periodiskt återkommande tester av leverfunktionen rekommenderas under den tidiga behandlingen.

Behandling av tillstånd med hög uratomsättning, t.ex. neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Existerande hyperurikemi och/eller hyperurikosuri bör korrigeras med allopurinol före påbörjad cytotoxisk behandling. Det är viktigt att säkerställa en adekvat hydrering för att upprätthålla optimal diures samt att alkalisera urinen för att öka lösligheten av urat/urinsyra i urinen. Allopurinoldosen bör vara i det lägre intervallet.

Om njurfunktionen har äventyrats av uratnefropati eller annan patologi bör rekommendationerna i *Doseringsrekommendationer vid njursjukdom* följas.

Dessa åtgärder kan reducera risken för utfällning av xantin och/eller oxipurinol som komplicerar den kliniska situationen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Råd för övervakning

Doseringen bör justeras med lämpliga intervall genom kontroll av urat-koncentrationerna i serum och urat/urinsyra-nivåerna i urin.

Administreringsätt

Allopurinol Orion tabletter kan tas oralt en gång dagligen efter måltid. Det tolereras väl, särskilt efter mat. Om den dagliga dosen överstiger 300 mg och gastrointestinal intolerans manifesteras, kan en uppdelad doseringsregim vara lämplig.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot allopurinol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allopurinol bör inte förskrivas till patienter som behandlas med azatioprin eller 6-merkaptopurin om inte dosen av dessa läkemedel reduceras till en fjärdedel av den tidigare förskrivna dosen (se avsnitt 4.5).

Akut giktanfall: Behandling med Allopurinol bör inte påbörjas förrän ett akut giktanfall helt avtagit, eftersom fler anfall kan utlösas. Liksom med urikosuriska läkemedel, kan ett akut anfall av giktartrit utlösas under den tidiga behandlingen med allopurinol. Därför rekommenderas profylax med ett passande anti-inflammatoriskt läkemedel eller kolkicin under åtminstone en månad. Litteraturen bör konsulteras för detaljer om lämplig dosering samt varningar och försiktighet. Om akuta anfall uppkommer hos patienter som får allopurinol bör behandlingen fortsätta med samma dosering samtidigt som den akuta attacken behandlas med ett passande anti-inflammatoriskt läkemedel.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Reducerade doser ska användas till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Det föreligger kumulationsrisk hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Patienter som behandlas för hypertension eller hjärtsvikt, med t.ex. diuretika eller ACE-hämmare, kan få en samtidig försämring av njurfunktionen och allopurinol bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Patienter med kronisk njurinsufficiens kan löpa ökad risk att utveckla överkänslighetsreaktioner inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/ Toxisk epidermal nekrolis (TEN) förknippade med allopurinol och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider. Extra vaksamhet för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten bör informeras om nödvändigheten att omedelbart och permanent avbryta behandlingen vid första tecken på symtom (se avsnitt 4.8).

Asymtomatisk hyperurikemi i sig anses generellt inte vara någon indikation för användning av allopurinol. Tillståndet kan korrigeras med hjälp av modifiering av diet och vätska samt hantering av den underliggande orsaken.

I mycket sällsynta fall kan trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi förekomma, särskilt hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket förstärker behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp. I händelse av tecken och symtom på hematologiska biverkningar ska utsättning av allopurinol övervägas.

Xantin-ansamling: Vid tillstånd där urat bildas med kraftigt ökad hastighet (t.ex. elakartad sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta koncentrationen av xantin i urinen i sällsynta fall stiga tillräckligt för att orsaka ansamling i urinvägarna. Denna risk kan minimeras genom adekvat hydrering för att uppnå optimal utspädning av urinen.

Impaktion av uratstenar: Lämplig behandling med allopurinol leder till att stora uratstenar löses upp vilket indirekt kan leda till impaktion i urinledaren.

Vid behandling av njurgikt och urinsyrastenar bör volymen producerad urin vara minst 2 liter per dag och pH i urinen bör hållas i intervallet 6,4- 6,8.

Överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Allopurinolbehandling ska avbrytas OMEDELBART då hudutslag eller andra tecken på känslighet inträffar eftersom detta kan leda till mer allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.8 – Immunsystemet och Hud och subkutan vävnad). Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan visa sig på många olika sätt, t.ex. som makulopapulöst exantem, överkänslighetssyndrom (även känt som DRESS) och SJS/ TEN. Dessa reaktioner är kliniska diagnoser och deras kliniska uttryck ska ligga till grund för behandlingsbeslut. Allopurinol ska inte åter sättas hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara av värde vid behandling av överkänslighetsreaktioner med hudsymtom.

*HLA-B*5801-allelen*

HLA-B*5801-allelen har visats ha samband med risk för utveckling av allopurinolrelaterade överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Förekomsten av HLA-B*5801-allelen varierar kraftigt mellan olika etniska grupper: upp till 20 % i den hankinesiska befolkningen, 8–15 % hos thailändare, ca 12 % i den koreanska befolkningen och 1–2 % bland individer 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 nog utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper.

Om det är känt att patienten är 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 fördelarna anses vara större än riskerna. Skärpt vaksamhet ska iaktas för tecken på överkänslighetsreaktioner eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att *omedelbart* avbryta behandlingen vid första tecknet på sådana symtom.

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

Sköldkörtelsjukdomar

Förhöjda TSH värden (> 5,5 µE/ml) observerades hos patienter vid långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen förlängningsstudie. Försiktighet krävs när allopurinol används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

Hjälpämnen

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Para-orange (azofärgämne) kan ge allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Vidarabin (adeninarabinosid): Det har visats att vidarabins halveringstid i plasma ökar i närvaro av allopurinol. Vid samtidig användning av de två substanserna krävs extra vaksamhet för att känna igen förstärkta toxiska effekter.

Salicylater och urikosuriska läkemedel: Oxipurinol, allopurinols huvudsakliga metabolit som i sig själv är terapeutiskt aktiv, utsöndras via njurarna på liknande sätt som urat. Följaktligen kan läkemedel med urikosurisk aktivitet, såsom probenecid eller stora doser av salicylat, påskynda utsöndringen av oxipurinol. Detta kan minska allopurinols terapeutiska aktivitet, men betydelsen av detta bör utvärderas i varje enskilt fall.

Klorpropamid: Om allopurinol ges samtidigt som klorpropamid då njurfunktionen är försämrad kan det finnas en ökad risk för förlängd hypoglykemisk aktivitet p.g.a. att allopurinol och klorpropamid kan konkurrera om utsöndringen i njurtubuli.

Antikoagulantia av kumarintyp: Det har förekommit enstaka rapporter om ökad effekt av warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp vid samtidig administrering som allopurinol. Patienter som behandlas med antikoagulantia bör därför övervakas noga.

Fenytoin: Allopurinol kan hämma oxidation av fenytoin i levern, men den kliniska betydelsen av detta har inte fastställts.

Teofyllin: Hämmad metabolism av teofyllin har rapporterats. Interaktionsmekanismen kan förklaras med att xantinoxidas är involverat i biotransformationen av teofyllin hos människor. Teofyllinnivåerna bör övervakas hos patienter som påbörjar eller ökar behandling med allopurinol.

Ampicillin/amoxicillin: En ökad frekvens av hudutslag har rapporterats hos patienter som fått ampicillin eller amoxicillin samtidigt som allopurinol, jämfört med patienter som inte fått båda läkemedlen. Orsaken till det rapporterade sambandet har inte fastställts. Ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin rekommenderas dock hos patienter som får allopurinol, i de fall ett sådant finns tillgängligt.

Cytostatika: Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig. Blodvärdena bör därför monitoreras regelbundet.

Ciklosporin: Rapporter antyder att plasmakoncentrationen av ciklosporin kan öka vid samtidig behandling med allopurinol. Möjligheten till ökad ciklosporin-toxicitet bör beaktas om substanserna ges samtidigt.

Didanosin: Hos friska frivilliga försökspersoner och hos patienter med HIV som fått didanosin nästan fördubblades värdena för C_{max} och AUC vid samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen), utan att påverka den terminala halveringstiden. Samtidig administrering av dessa två läkemedel rekommenderas generellt inte. Om samtidig användning är oundviklig kan didanosin-dosen behöva sänkas och patienterna bör övervakas noga.

Angiotensin-converting-enzyme (ACE) hämmare: En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med ACE-hämmare, särskilt vid nedsatt njurfunktion. T.ex. med samtidig administrering av allopurinol och captopril, kan risken för hudreaktioner ökas, särskilt vid fall av kronisk njursvikt.

Diuretika: En interaktion mellan allopurinol och furosemid som resulterar i ökade koncentrationer av serumurat och plasmaoxipurinol har rapporterats. En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med diuretika, särskilt tiazider, i synnerhet vid nedsatt njurfunktion.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräcklig mängd data angående säkerheten hos allopurinol vid gravitet hos människa. Djurstudier av reproduktionstoxicitet har visat motstridiga resultat (se avsnitt 5.3).

Allopurinol bör endast användas under graviditet om det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär en risk för mamman eller barnet.

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom biverkningar såsom yrsel, somnolens och ataxi har rapporterats hos patienter som fått allopurinol bör patienterna iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner och delta i farliga aktiviteter, tills de är säkra på att allopurinol inte påverkar förmågan negativt.

4.8 Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för säker bedömning av biverkningsfrekvenser. Incidensen av biverkningar kan variera beroende på dos och även beroende på kombinationer med andra läkemedel.

Frekvenskategorierna för de olika biverkningarna nedan är uppskattningar: för de flesta reaktionerna finns inte tillräckliga kliniska data för att kunna beräkna incidensen. Biverkningar som identifierats efter marknadsinförandet bedömdes vara sällsynta eller mycket sällsynta. Biverkningsfrekvenserna klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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 vid njur- och/eller leversjukdom.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				furunkulos	
Blodet och lymfsystemet				agranulocytos ¹ , aplastisk anemi ¹ , trombocytopeni ¹ , leukopeni, leukocytos, eosinofili och ren erythrocytaplasi	
Immunsystemet		överkänslighets- reaktioner ²		angioimmunoblastisk lymfadenopati, anafylaktisk reaktion	
Metabolism och				diabetes mellitus,	

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
nutrition				hyperlipidemi	
Psykiska störningar				depression	
Centrala och perifera nervsystemet				koma, paralyt, ataxi, neuropati, parestesi, somnolens, huvudvärk, smakförändring	aseptisk meningit
Ögon				katarakt, synstörningar, makulaförändringar	
Öron och balansorgan				svindel	
Hjärtat				angina, bradykardi	
Blodkärl				hypertoni	
Magtarmkanalen		kräkningar, illamående ³ , diarré		återkommande hematemes, steatorré, stomatit, förändrad avföringsvana	
Lever och gallvägar		asymtomatisk ökning av leverfunktionstester	hepatit (inklusive hepatisk nekros och granulomatös hepatit) ⁴		
Hud och subkutan vävnad	hudutslag ⁵		Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) ⁶	angiödem ⁷ , huderuption, alopeci, missfärgat hår	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				muskelmäta	
Njurar och urinvägar			urolitiasis	hematuri, azotemi/uremi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				manlig infertilitet, erektil dysfunktion, gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				ödem, allmän sjukdomskänsla, asteni, feber ⁸	
Undersökningar	förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁹				

1. I mycket sällsynta fall har det förekommit rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi, framför allt hos individer med försämrad njur- och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp.

2. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive hudreaktioner associerade med exfoliationer, feber, lymfadenopati, artralgi och/eller eosinofili inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys uppkommer sällan (se *Hud och subkutan vävnad*). Associerad vaskulit och vävnadssvar kan ta sig i uttryck på olika sätt som inkluderar hepatit, nedsatt njurfunktion, akut kolangit, xantinstenar och i mycket sällsynta fall krampanfall. Mycket sällsynta fall av anafylaktisk chock har rapporterats. Om sådana reaktioner uppkommer, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska allopurinol-behandlingen avslutas *genast och permanent*. Återinsättning bör inte göras hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN.

Kortikosteroider kan ha en positiv inverkan vid behandling av överkänslighetsreaktioner i huden. Generella överkänslighetsreaktioner har främst förekommit i samband med njur- och/eller leversjukdomar, i synnerhet när utgången varit dödlig.

Mycket sällsynta fall av angioimmunoblastisk lymfadenopati har beskrivits efter biopsi av en generell lymfadenopati. Detta tycks vara övergående vid utsättning av allopurinol.

En fördröjd överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ (känts som överkänslighetssyndrom eller DRESS) med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala svar på leverfunktionstest och intrahepatiska gallgångar som förstörs och försvinner ("vanishing bile duct syndrome") kan förekomma i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, pankreas, myokardiet och kolon). Om dessa reaktioner uppstår, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska behandlingen med allopurinol avbrytas *omedelbart och permanent*.

De generaliserade överkänslighetsreaktioner som förekommit har oftast setts i samband med njur- och/eller leversjukdom, i synnerhet då utgången varit dödlig.

3. I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. För att öka den gastrointestinala toleransen bör allopurinol intas efter en måltid.

4. Leverdysfunktion har rapporterats utan uppenbara tecken på generell överkänslighet.

5. Hudreaktioner är den vanligaste biverkningen och kan uppkomma när som helst under behandlingen. De kan vara kliande, makulopapulära, ibland fjällande, ibland purpurfärgade och i sällsynta fall exfoliativa. Allopurinol Orion-behandlingen bör avbrytas *genast* om sådana reaktioner uppkommer. Efter återhämtning från milda reaktioner kan allopurinol återintroduceras i en låg dos (t. ex. 50 mg/dag) som gradvis ökas. Om hudutslagen återkommer bör behandlingen med allopurinol avbrytas *permanent* eftersom allvarligare överkänslighetsreaktioner kan uppkomma.

6. Om SJS/TEN, eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas, ska allopurinol INTE återinsättas på grund av risken för en allvarlig eller till och med livshotande reaktion. Den kliniska diagnosen av SJS/TEN förblir utgångspunkten för beslutsfattandet. Om sådana reaktioner inträffar någon gång under behandlingen, bör allopurinol sättas ut omedelbart och permanent.

7. Förekomst av angioödem har rapporterats, med eller utan tecken och symtom på en mer generell överkänslighetsreaktion.

8. Förekomst av feber har rapporterats, med eller utan tecken och symtom på en mer generell överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se *Immunsystemet*).

9. 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 hypotyreoidism.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Intag av upp till 22,5 g allopurinol har rapporterats utan biverkningar. Tecken och symtom inkluderande illamående, kräkningar, diarré och yrsel har rapporterats hos en patient som intagit 20 g allopurinol. Patienten återhämtade sig efter allmänna understödjande åtgärder. Kraftig absorption av allopurinol kan orsaka en betydande hämning av xantinoxidas-aktiviteten, vilket inte bör leda till några biverkningar såvida inte annan samtidig medicinering påverkas. Detta gäller särskilt för 6-mercaptopurin och/eller azatioprin. Hydrering som är tillräcklig för att bibehålla en optimal diures, underlättar exkretionen av allopurinol och dess metaboliter. Om det anses nödvändigt kan hemodialys användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel mot gikt, medel som hämmar produktionen av urinsyra, ATC-kod: M04AA01

Allopurinol är en xantinoxidas-hämmare. Allopurinol och dess huvudsakliga metabolit oxipurinol sänker nivåerna av urinsyra i plasma och urin genom att hämma xantinoxidas, enzymet som katalyserar oxidationen av hypoxantin till xantin och xantin till urinsyra. Förutom att hämma purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, hämmas den biosyntetiska nyproduktionen av puriner via en feedback-hämning av hypoxantinguandin-fosforibosyltransferas. Andra metaboliter av allopurinol inkluderar allopurinol-ribosid och oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Allopurinol är aktivt när det ges oralt och absorberas snabbt från den övre magtarmkanalen. I studier har allopurinol detekterats i blodet 30–60 minuter efter dosering. Den uppskattade biotillgängligheten varierar från 67–90 %. Maximala plasmanivåer av allopurinol uppnås i allmänhet efter ungefär 1,5 timmar efter oral administrering av allopurinol, men faller snabbt och är knappt detekterbara efter 6 timmar. Maximala nivåer av oxipurinol uppnås i allmänhet 3–5 timmar efter oral administrering av allopurinol och är mycket mer bestående.

Distribution

Allopurinol binder obetydligt till plasmaproteiner och därför förmodas inte variationer i proteinbindning förändra clearance signifikant. Distributionsvolymen av allopurinol är ca 1,6 l/kg, vilket pekar på ett relativt omfattande upptag i vävnaderna. Vävnadskoncentrationerna av allopurinol har inte rapporterats för människa, men det är troligt att allopurinol och oxipurinol förekommer i högst koncentrationer i levern och tarmslemhinnan, där xantinoxidas-aktiviteten är hög.

Metabolism

Den huvudsakliga metaboliten av allopurinol är oxipurinol. Andra metaboliter av allopurinol innefattar allopurinol-ribosid och oxipurinol-7-ribosid.

Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via feces på 42–78 timmar. Eliminering av allopurinol sker främst via metabolisk konversion till oxipurinol med hjälp av xantinoxidas och aldehydoxidas, och mindre än 10 % av den oförändrade substansen utsöndras i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på ca 1–2 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol men oxipurinols halveringstid i plasma är mycket längre. Den uppskattade halveringstiden är mellan 13 och 30 timmar hos människa. Därför bibehålls den effektiva hämningen av xantinoxidas under en 24-timmarsperiod vid en daglig singeldos av allopurinol. Patienter med normal njurfunktion kommer gradvis att ackumulera oxipurinol till dess att en steady-state uppnås för plasmakoncentration av oxipurinol. Dessa patienter, som tar 300 mg allopurinol om dagen kommer normalt sett ha en plasmakoncentration av allopurinol på 5–10 mg/l.

Oxipurinol elimineras oförändrat i urinen men har en lång halveringstid i eliminationsfasen eftersom det genomgår en tubulär återabsorption. Rapporterade värden för halveringstiden i eliminationsfasen sträcker sig mellan 13,6 timmar till 29 timmar. De stora skillnaderna i dessa värden kan förklaras av variationer i studiedesign och/eller kreatininclearance hos patienterna.

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

Clearance för allopurinol och oxipurinol är kraftigt reducerad hos patienter med försämrad njurfunktion vilket leder till högre plasmanivåer vid långvarig behandling. Patienter med nedsatt njurfunktion med en kreatininclearance mellan 10 och 20 ml/min hade plasmakoncentrationer av oxipurinol på ca 30 mg/l efter långtidsbehandling med 300 mg allopurinol/dag. Detta är ungefär den koncentration som skulle uppnås med doser på 600 mg per dag vid normal njurfunktion. Därför är det nödvändigt att reducera dosen av allopurinol hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetik hos äldre patienter

Läkemedlets kinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se *Farmakokinetik hos patienter med 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 resulterade i abnormaliteter hos fostren. I en liknande studie på råttor som fick 120 mg/kg/dag på dag 12 av dräktigheten observerades emellertid inga abnormaliteter. Omfattande studier med höga doser av peroralt allopurinol hos möss upp till 100 mg/kg/dag, råttor upp till 200 mg/kg/dag och kaniner upp till 150 mg/kg/dag under dag 8 till 16 av dräktigheten, visade inga teratogena effekter.

I en *in vitro*-studie där man använde kulturer av spottkörtlar från musfoster för att detektera embryotoxicitet antydde resultaten att allopurinol inte kan förväntas orsaka embryotoxicitet utan att även orsaka maternell toxicitet.

I djurförsök resulterade långtidsapplicering av höga doser allopurinol i bildning av xantinprecipitat (urolitiasis), vilket ledde till morfologiska förändringar i urintransporterande organ.

Det finns inga ytterligare prekliniska data som anses relevanta för den kliniska säkerheten förutom de som beskrivs i andra delar av den här produktresumén.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Natriumstärkelseglykolat
Para-orange (E110)
Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVDC/PVC/Aluminiumblister med 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41284

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.11.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

9.11.2022