

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allonol 100 mg tabletti

Allonol 300 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg tai 300 mg allopurinolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Allonol 100 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti toispuolisella jakourteella. Halkaisija: 9 mm.

Allonol 300 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti toispuolisella jakourteella. Halkaisija: 12 mm.

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 ja uraattinefropatia sekä virtsahappokivien liutus ja ehkäisy
- Uusiutuvien, sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on samanaikainen hyperurikemia, kun nesteytys, ruokavaliohoito ja muut vastaavat toimenpiteet eivät ole tuottaneet toivottua tulosta.

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

Haittavaikutusten 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 (ks. kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,

300–600 mg, jos tila on keskivaikea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

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

Pediatriset potilaat

Allonol 100 mg tabletit: Pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 15 kg

Allonol 300 mg tabletit: Pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 45 kg

Alle 15-vuotiaat lapset: Vuorokausiannos on 10–20 mg allopurinolia/kg (enintään 400 mg/vrk) jaettuna kolmeen annokseen.

Käyttö lasten hoidossa on harvoin aiheen, paitsi pahanlaatuisten sairauksien (kuten leukemian) ja tiettyjen entsyymaattisten häiriöiden (kuten Lesch-Nyhanin oireyhtymän) yhteydessä.

Iäkkäät

Allopurinolin käytöstä iäkkäillä ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä mahdollista annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattipitoisuuden lasku. Erityistä huomiota on kiinnitettävä kappaleessa ”Munuaisten vajaatoiminta” sekä kohdassa 4.4. annettuihin ohjeisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten munuaisten vajaatoiminta voi johtaa tämän lääkeaineen ja/tai sen metaboliittien kertymiseen elimistöön ja sitä kautta puoliintumisaikojen pitenemiseen. Seuraavassa taulukossa annettuja ohjeita voidaan käyttää suuntaa antavina annostusohjeina munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidossa:

Kreatiniinipuhdistuma	Vuorokausiannos
> 20 ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk
< 10 ml/min	100 mg/vrk, tai pidemmät annosvälit

Vaikea-asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa voi olla suositeltavaa käyttää alle 100 mg:n annoksia vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti annostella 100 mg harvemmin kuin kerran päivässä.

Jos oksipurinolipitoisuuden seuraaminen plasmasta on mahdollista, annosta on säädettävä siten, että oksipurinolipitoisuudet pysyvät tasolla alle 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Säännöllisten maksan toimintakokeiden suorittaminen suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

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

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata allopurinolilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää huolehtia riittävästä nesteytyksestä, jotta diureesi pysyisi optimaalisena. Virtsa on pyrittävä alkalisemaan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinoliannoksen olisi oltava suositellun annostelualan alaosassa.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, olisi noudatettava kohdassa ”*Munuaisten vajaatoiminta*” annettuja ohjeita.

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

Seurantaohjeet

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

Antotapa

Allonol-tabletit voi ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa, aterian jälkeen. Jos vuorokausiannos ylittää 300 mg:n ja potilaalla selkeästi on ruoansulatuselimistöön liittyviä haittavaikutuksia, voi kokonaisvuorokausiannoksen jakaminen osiin olla paikallaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot, Steven-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monilla eri tavoilla, mukaan lukien täpläinen tai näppyläinen ihottuma, yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) sekä SJS/TEN. Jos joku edellä mainituista oireyhtymistä diagnosoidaan kliinisesti missä tahansa vaiheessa hoidon aikana, on allopurinolin käyttö lopetettava välittömästi. Potilaiden, joilla on todettu yliherkkyysyndrooma (DRESS) tai SJS/TEN allopurinolin käytön yhteydessä, ei pidä aloittaa allopurinolin käyttöä uudelleen. Kortikosteroideista voi olla hyötyä iholla ilmenevien yliherkkyysreaktioiden hoidossa.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan ja samanaikaiseen diureettien, erityisesti tiatsidien käyttöön saattaa olla tavallista suurempi riski yliherkkyysreaktioiden (kuten SJS/TEN) kehittymiseen allopurinolihoitoon aikana. Näiden potilaiden hoidossa on syytä erityisen huolelliseen yliherkkyysoireyhtymään tai SJS/TEN-reaktioon viittaavien oireiden seurantaan. Potilaille on kerrottava, että hoito on keskeytettävä välittömästi ja pysyvästi heti mahdollisten ensioireiden ilmetessä (ks. kohta 4.8).

HLA-B*5801 alleeli

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolihoitoon yhteydessä ilmenevän yliherkkyysyndrooman ja SJS/TEN kehittymisen riskiin. HLA-B*5801-alleelin yleisyys vaihtelee paljon eri etnisten ryhmien välillä esiintyvyyden ollessa jopa 20 % han-kiinalaisessa väestössä, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisessa väestössä ja 1–2 % Japanilaista tai Eurooppalaista alkuperää olevilla.

HLA-B*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoitoon 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:n kantaja (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavan hyödyn katsotaan olevan haittoja suuremman. Erityistä tarkkaavaisuutta tulee noudattaa yliherkkyyssyndrooman ja SJS/TEN oireiden suhteen. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan hoito välittömästi ensimmäisten oireiden ilmaannuttua. SJS/TEN saattaa ilmetä myös potilailla, joista on todettu, ettei heillä ole HLA-B*5801-alleleia – etnisestä syntyperästä riippumatta.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on käytettävä tavallista pienempää annostusta (ks. kohta 4.2). Potilailla, jotka saavat verenpaine- tai sydämen vajaatoimintalääkitystä (esim. diureetteja tai ACE:n estäjiä), saattaa olla samanaikainen munuaisten vajaatoiminta, joten allopurinolin käytössä on syytä varovaisuuteen tällaisten potilaiden osalta.

Oireeton hyperurikemia

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

Akuutit kihtikohtaukset

Allopurinolihoitoa ei saa aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on päättynyt täysin, sillä hoidon liian varhainen aloitus saattaa laukaista uuden kohtauksen. Kihtipotilaiden ei tulisi käyttää kuumeeseen tai särkyyn asetyylisalisyylihappoa sisältäviä lääkkeitä.

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

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyä kihtikohtaus, hoitoa on jatkettava samalla annostuksella samalla kuin kihtikohtausta hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella aineella.

Ksantiinin kertyminen

Tilanteissa, joissa uraatinmuodostus on huomattavasti lisääntynyt (esim. pahanlaatuisen sairauden ja sen hoidon tai Lesch-Nyhanin oireyhtymän yhteydessä), voi absoluuttinen ksantiinipitoisuus virtsassa harvoissa tapauksissa nousta merkittävästi siten, että ksantiinia kertyy virtsateihin. Tätä riskiä voidaan pienentää riittävän nesteytyksen avulla, joka aikaansaa optimaalisen virtsan laimenemisen.

Munuaisten virtsahappokivien kiilautuminen

Tilanteeseen sopiva allopurinolihoito saa aikaan suurten virtsahappokivien liukenemisen, ja voi siten mahdollisesti aiheuttaa kideainesten kiilautumista virtsanjohtimiin.

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.

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Samanaikaisen käytön yhteydessä 6-merkaptopuriinin ja atsatiopriinin annostusta on alennettava 25 %:iin tavallisesta 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 (adeniinarabinosidi)

Vidarabiinin puoliintumisajan plasmassa on todettu pidentyvän allopurinolin läsnä ollessa. Jos näitä kahta lääkeainetta käytetään samanaikaisesti, on erityiseen huolellisuuteen syytä, jotta mahdollinen toksisten vaikutusten lisääntyminen huomataan.

Salisylaatit ja virtsahapon eritystä lisäävät aineet

Allopurinolin pääasiallinen metaboliitti ja farmakologisesti vaikuttava ainesosa, oksipurinoli, erittyy munuaisten kautta samankaltaisella tavalla kuin uraatti. Näin ollen virtsahapon eritystä lisäävät aineet kuten probenesidi ja suurehkot salisylaattiannot saattavat nopeuttaa oksipurinolin eritystä. Tämä voi puolestaan heikentää allopurinolin terapeutista aktiivisuutta, mutta tämän vaikutuksen merkitystä on arvioitava tapauskohtaisesti.

Klooripropamidi

Jos allopurinolia annetaan yhdessä klooripropamidin kanssa potilaille, joiden munuaisten toiminta on huono, voi tähän liittyä pitkittyneen hypoglykeemisen vaikutuksen riski, sillä allopurinoli ja klooripropamidi saattava kilpailla samasta eritystreitistä munuaistiehyissä.

Kumariinantikoagulantit

Varfariinin ja muiden kumariinantikoagulanttien tehon voimistumista on harvoissa tapauksissa raportoitu samanaikaisen allopurinolin käytön yhteydessä. Näin ollen antikoagulanttihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Fenytoiini

Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin oksidaatiota maksassa, mutta tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Teofylliini

Teofylliinin metabolian estymistä on raportoitu. Tämän yhteisvaikutuksen taustalla saattaa olla ksantiinioksidaasin osallisuus teofylliinimetaboliaan ihmisillä. Teofylliinipitoisuuksia on seurattava allopurinolihoidon aloitusvaiheessa sekä allopurinoliannosta suurennettaessa.

Ampisilliini/amoksisilliini

Allopurinolin ja ampisilliinin tai amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän ihottumia kuin potilailla, jotka eivät ole käyttäneet näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Tämän yhteisreaktion syytä ei tunneta. Allopurinolihoitoa saavien potilaiden osalta suositellaan kuitenkin muiden antibioottien kuin ampisilliinin tai amoksisilliinin käyttöä, jos mahdollista.

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

Saadut raportit viittaavat siihen, että siklosporiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen allopurinolihoidon yhteydessä. Siklosporiinitoksisuuden mahdollinen lisääntyminen on pidettävä mielessä näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Didanosiiini

Terveillä vapaaehtoisilla sekä HIV-potilailla didanosiiinin C_{max} - ja AUC-arvot suunnilleen tuplaantuivat samanaikaisen allopurinolihoidon (300 mg/vrk) yhteydessä. Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan 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.

Diureetit

Yhteisvaikutuksesta allopurinolin ja furosemidin kanssa, joka aiheuttaa seerumin uraatin ja plasman oksipurinolin pitoisuuden nousun, on raportoitu.

Lisääntyneestä yliherkkyyseriskistä on raportoitu, kun allopurinolia on annettu diureettien, erityisesti tiatsidien kanssa erityisesti heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät

Allopurinolin ja ACE-estäjien samanaikainen käyttö saattaa lisätä ihoreaktioiden riskiä etenkin potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

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 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 300 mg/vrk käyttävän naisen rintamaidosta on todettu allopurinolipitoisuus 1,4 mg/litra ja oksipurinolipitoisuus 53,7 mg/litra. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista imetettävään lapseen ei kuitenkaan ole olemassa tietoja.

Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Tämän lääkkeen osalta ei ole olemassa modernia kliinistä dokumentaatiota, jonka pohjalta voitaisiin määritellä haittavaikutusten yleisyydet. Haittavaikutusten esiintyvyys voi vaihdella käytetystä annoksesta ja muusta samanaikaisesta lääkityksestä riippuen.

Seuraavassa taulukossa esitetyt yleisyydet ovat suuntaa antavat. Useimpien reaktioiden osalta ei ole olemassa esiintyvyyden laskemiseksi vaadittavaa dataa. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut haittavaikutukset on luokiteltu joko harvinaisiksi tai hyvin harvinaisiksi.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset:	≥ 1/10
Yleiset:	≥ 1/100, < 1/10
Melko harvinaiset:	≥ 1/1 000, < 1/100
Harvinaiset:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	< 1/10 000
Yleisyys tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

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

Haittavaikutus taulukko

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinaiset	furunkuloosi
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	agranulosytoosi ¹ , trombosytopenia ¹ , aplastinen anemia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	yliherkkyys ²
	Hyvin harvinaiset	angioimmunoblastinen T-solulyymfooma ³ , anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	diabetes mellitus, hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinaiset	masennus
Hermosto	Hyvin harvinaiset	kooma, halvaantuminen, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, uneliaisuus, päänsärky, dysgeusia
	Tuntematon	aseptinen meningiitti
Silmät	Hyvin harvinaiset	kaihi, näköhäiriöt, makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinaiset	huimaus
Sydän	Hyvin harvinaiset	angina pectoris, bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	oksentelu ⁴ , pahoinvointi ⁴ , ripuli
	Hyvin harvinaiset	verioksennukset, rasvaripuli, stomatiitti, suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	muutokset maksan toimintakokeissa ⁵
	Harvinaiset	hepatiitti (mukaan lukien maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset	ihottuma
	Harvinaiset	vaikeat ihoreaktiot: Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶
	Hyvin harvinaiset	angioedeema ⁷ , lääkeainehottumat, alopesia, hiusten värimuutokset
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinaiset	verivirtsaisuus, atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinaiset	hedelmättömyys miehillä, erektiohäiriöt, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinaiset	edeema, huonovointisuus, astenia, kuume ⁸
Tutkimukset	Yleiset	suurentunut veren tyreotropiini ⁹

¹ Trombositopeniasta, agranulosytoosista ja aplastisesta anemiasta on saatu hyvin harvinaisia ilmoituksia, ja niitä on tullut erityisesti henkilöistä, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, mikä vahvistaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla.

² Viivästynyttä usean elimen yliherkkysoireyhtymää (yliherkkyysyndrooma eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurenemista, poikkeavia maksan toimintakoearvoja ja oireyhtymää, jossa maksansisäiset sappitiet tuhoutuvat ja katoavat, 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, allopurinolin käyttö on **VÄLITTÖMÄSTI JA PYSYVÄSTI** keskeytettävä.

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

³ Yleistyneessä lymfadenopatiassa koepalan oton jälkeistä angioimmunoblastista T-solulymfoonia on raportoitu hyvin harvoin. 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 ennaltaehkäistä ottamalla allopurinoli aterian jälkeen.

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

⁶ Iho-oireet ovat kaikkein yleisimpiä haittavaikutuksia ja ne voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai purppuraisia, harvoin eksfoliativisia [kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN)]. Jos tällaisia ilmaantuu, allopurinolihoito on **VÄLITTÖMÄSTI** keskeytettävä. SJS:n ja TEN:n tai muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Niiden hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos reaktiot diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja oireet mahdollisesti aiheuttaneen lääkkeen käyttö lopetetaan. Lievän reaktion parannuttua voidaan allopurinolihoito haluttaessa aloittaa uudelleen käyttäen pieniä annoksia (esim. 50 mg/vrk), joita nostetaan vähitellen. HLA-B*5801-alleelin seulontaa ennen allopurinolihoito aloittamista uudelleen on harkittava. Jos ihottuma ilmestyy uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava **LOPULLISESTI**, koska seurauksena voisi muutoin olla vakavampia yliherkkyysoireita (ks. kohta ”Immuunijärjestelmä”). Jos SJS/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyysreaktioita

ei voida sulkea pois, allopurinolihoitoa EI SAA aloittaa uudelleen, koska reaktio voi olla vakava tai jopa hengenvaarallinen. Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen SJS/TEN-diagnosiin tai muun vakavan yliherkkyyksireaktion toteamiseen.

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

⁸ Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyyksireaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta ”Immuunijärjestelmä”).

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-haittasapainon 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, joka oli ottanut 20 g:n allopurinolikerta-annoksen, esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja pyöräytystä. Potilas toipui yleisen tukihoidon jälkeen.

Hoito

Suurten allopurinolimäärien imeytyminen voi johtaa ksantiinioksidaasin toiminnan voimakkaaseen estymiseen, minkä ei kuitenkaan pitäisi aiheuttaa haittavaikutuksia, ellei tämä estyminen vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin muihin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja/tai 6-merkaptopuriini. Riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli alentavat virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasientsyymin toimintaa. Kyseinen entsyymi katalysoi hypoksantiinin hapettumista ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumista virtsahapoksi. Allopurinoli alentaa

siten seerumin virtsahappotasoa, edistää kudoksissa olevien virtsahappokertymien mobilisoitumista, vähentää virtsassa olevia uraatin hajaantumistuotteita ja estää uraattikivien ja -hiekan muodostumista virtsaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös *de novo* -puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla em. seurauksena tapahtuvan hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin toiminnan estymisen vuoksi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu allopurinoli on aktiivista ja imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan alkuosasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötöosuuden arvellaan olevan 67–90 %. Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet pienenevät nopeasti ja ovat 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 korkeimpia maksassa ja suoliston limakalvoilla, missä ksantiinioksidaasiaktiiviteetti on suurinta.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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 plasmassa on noin 0,5–1,5 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 kerta-annoksena kerran vuorokaudessa. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, oksipurinolia kertyy vähitellen elimistöön, kunnes vakaan tilan oksipurinolipitoisuudet saavutetaan. Näillä potilailla 300 mg/vrk allopurinoliannosten käytöllä saavutetaan yleensä 5–10 mg/l oksipurinolipitoisuudet plasmassa.

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

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on huono, jolloin lääkepitoisuudet plasmassa nousevat tavallista suuremmiksi pitkäaikaishoidon yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman oksipurinolipitoisuuden todettiin olevan noin 30 mg/l pitkäaikaisen 300 mg/vrk-allopurinolihoitoon yhteydessä. Potilailla, joiden munuaistoiminta

on normaali, saavutetaan suurin piirtein sama pitoisuus 600 mg/vrk annoksilla. Allopurinoliannosta on siis pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Lääkkeen farmakokinetiikassa ei todennäköisesti tapahdu muuta kuin munuaistoiminnan heikkenemisestä johtuvia muutoksia (ks. ”Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla”).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Sytogeenisuustutkimukset osoittavat, että allopurinoli ei saa aikaan kromosomimuutoksia ihmisen verisolussa *in vitro* pitoisuuksilla ad 100 mcg/ml eikä *in vivo* annoksilla ad 600 mg/vrk keskimäärin 40 kuukauden ajan.

Allopurinoli ei tuota typpiyhdisteitä *in vitro* eikä myöskään vaikuta lymfosyyttien muuntumiseen *in vitro*.

Biokemiallisten ja muiden sytologisten tutkimusten tulokset viittaavat voimakkaasti siihen, että allopurinolilla ei ole haitallisia vaikutuksia DNA:han missään solukierron vaiheessa eikä se ole mutageeninen.

Karsinogeenisuus

Hiirissä ja rotissa, jotka olivat saaneet allopurinolia enimmillään kaksi vuotta, ei havaittu merkkejä karsinogeenisuudesta.

Teratogeenisuus

Eräessä 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 suun kautta hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk raskauden 8.–16. päivänä.

Eräessä *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 prekliinisiä tietoja, joiden olisi katsottu olevan olennaisia kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,
maissitärkkelys,
natriumtärkkelysglykolaatti,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
liivate,

magnesiumstearaatti,
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl., PVC-Al läpipainopakkaus.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Allonol 100 mg: 10703
Allonol 300 mg: 10704

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.4.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allonol 100 mg tabletter

Allonol 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 100 mg eller 300 mg allopurinol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Allonol 100 mg tablett:

Vit, rund, bikonvex tablett med fasade kanter och brytskåra på den ena sidan. Diameter: 9 mm.

Allonol 300 mg tablett:

Vit, rund, bikonvex tablett med fasade kanter och brytskåra på den ena sidan. Diameter: 12 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Barn och ungdomar

- Sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.
- Uratnefropati under behandling av leukemi.
- Ärftliga enzymbristsjukdomar, Lesch-Nyhan-syndrom (partiell eller total hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferasbrist) och adeninfosforibosyltransferasbrist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Allopurinol bör sättas in i låg dos, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och endast ökas om serumuratsväret är otillfredsställande. Extra försiktighet bör iaktas om njurfunktionen är dålig (se avsnitt *Nedsatt njurfunktion*).

Följande dosschema kan användas:

100 - 200 mg dagligen vid milda besvär

300-600 mg dagligen vid måttliga besvär

700-900 mg dagligen vid allvarliga besvär.

Om dosen behöver anpassas enligt patientens vikt (mg/kg), ska riktlinjen 2–10 mg/kg/dygn följas.

Pediatrik population

Allonol 100 mg tabletter: Pediatrika patienter med en vikt på ≥ 15 kg.

Allonol 300 mg tabletter: Pediatrika patienter med en vikt på ≥ 45 kg.

Barn under 15 år: En dygnsdos på 10–20 mg allopurinol/kg (högst 400 mg/dygn) ska fördelas på tre deldoser. Användning hos barn är sällan indicerat, förutom vid elakartade tillstånd såsom leukemi och i samband med vissa enzymatiska störningar, t.ex. Lesch-Nyhans syndrom.

Äldre

Inga specifika data gällande behandling med allopurinol hos äldre finns att tillgå. Därför ska minsta möjliga dos som ger en tillfredsställande reduktion av urathalten användas. Särskild uppmärksamhet ska fästas vid informationen i avsnittet *Nedsatt njurfunktion* samt i avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna, och därför kan nedsatt njurfunktion leda till retention av läkemedlet och/eller dess metaboliter. Som en konsekvens kan halveringstiden i plasma förlängas.

Följande schema kan användas som riktlinje för dosjusteringar vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance	Dygnsdos
> 20 ml/min	normaldos
10–20 ml/min	100–200 mg/dygn
< 10 ml/min	100 mg/dygn eller förlängt dosintervall

Vid svår njurinsufficiens rekommenderas en dos på mindre än 100 mg/dag eller singeldoser om 100 mg med längre tidsintervall än en dag.

Om möjlighet till övervakning av oxipurinohalt i plasma finns tillgänglig bör dosen justeras för att hålla oxipurinolvåren under 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

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

Nedsatt leverfunktion

Reducerade doser bör användas hos patienter med nedsatt leverfunktion. Periodiskt återkommande tester av leverfunktionen rekommenderas i början av behandlingen.

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

Existerande hyperurikemi och/eller hyperurikosuri ska helst 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 den lägre delen av det angivna intervallet.

Om njurfunktionen försvagats på grund av uratnefropati eller annan patologi bör rekommendationerna i avsnittet *Nedsatt njurfunktion* följas.

Dessa åtgärder kan reducera risken för ansamling av xantin och/eller oxipurinol, vilket annars kan förändra och komplicera den kliniska situationen. Se även avsnitt 4.5 och 4.8.

Instruktioner för uppföljning

Doseringen bör justeras med lämpliga intervall genom kontroll av urathalterna i serum och urat/urinsyranivåerna i urinen.

Administreringssätt

Allonol kan tas oralt en gång om dagen, efter någon måltid. Om den dagliga dosen överstiger 300 mg och gastrointestina biverkningar är uppenbara, kan det vara lämpligt med en uppdelad dosering.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan visa sig på många olika sätt, t.ex. som makulopapulöst exantem, överkänslighetssyndrom (även känt som DRESS) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/ toxisk epidermal nekrolys (TEN). Om klinisk diagnos på sådana reaktioner ställs i vilket skede som helst av behandlingen, ska medicineringen med allopurinol omedelbart avbrytas. Allopurinol ska inte återinsättas hos patienter med konstaterat överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN i samband med allopurinolbehandling. Kortikosteroider kan vara av värde vid behandling av överkänslighetsreaktioner med hudsymtom.

Kroniskt nedsatt njurfunktion

Kronisk njursvikt och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider, har förknippats med en ökad risk för överkänslighetsreaktioner (inklusive SJS/TEN) i samband med användning av allopurinol. Skärpt vaksamhet ska iaktas för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att omedelbart och permanent avsluta behandlingen vid första tecken på sådana symtom (se avsnitt 4.8).

HLA-B*5801-allelen

HLA-B*5801-allelen har visat sig ha ett 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 hankinesisk, 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 patienten är känd bärare av HLA-B*5801 (särskilt personer av han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas såvida läget är det, att det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ, och fördelarna anses överväga riskerna. Skärpt vaksamhet ska iaktas för tecken på

överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att avbryta behandlingen vid första tecken på sådana symtom. SJS/TEN kan också inträffa hos patienter som visat sig vara negativa för HLA-B*5801, oavsett etniskt ursprung.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Reducerade doser bör användas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.2). Patienter som behandlas för hypertension eller hjärtinsufficiens, t.ex. med diuretika eller ACE-hämmare, kan ha en viss samtidig nedsatt njurfunktion, och allopurinol bör därför användas med försiktighet i denna grupp.

Asymtomatisk hyperurikemi

Asymtomatisk hyperurikemi *i sig* anses generellt inte vara någon indikation för användning av allopurinol. Tillståndet kan eventuellt korrigeras genom hantering av den underliggande orsaken med hjälp av kost- och vätskeförändringar.

Akuta giktanfall

En behandling med allopurinol får inte påbörjas förrän ett akut giktanfall avklingat helt och hållet, eftersom en alltför tidig behandlingsstart kan utlösa nya anfall. Patienter med gikt ska inte använda läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra mot feber eller värk.

Liksom med urikosuriska läkemedel, kan ett akut anfall av giktartrit utlösas i början av en behandling med Allonol. Därför rekommenderas profylax med ett passande anti-inflammatoriskt läkemedel eller kolkicin under åtminstone en månad. Litteratur 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.

Ansamling av xantin

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 öka tillräckligt för att orsaka ansamling i urinvägarna. Denna risk kan minimeras genom adekvat hydrering, vilket ger en optimal utspädning av urinen.

Impaktion av urinsyrastenar

Lämplig behandling med allopurinol leder till att stora urinsyrastenar löses upp, vilket indirekt kan leda till impaktion i urinledarna.

Sköldkörtelsjukdomar

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

Hjälpämnen

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 dessa två substanser krävs extra vaksamhet för att känna igen förstärkta toxiska effekter.

Salicylater och urikosuriska läkemedel

Oxipurinol, allopurinols huvudsakliga metabolit som i sig själv är farmakologiskt 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 med allopurinol. Patienter som behandlas med antikoagulantia bör därför övervakas noga.

Fenytoin

Allopurinol kan hämma oxidationen 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 xantinoksidase är involverat i metabolismen av teofyllin hos människor. Teofyllinnivåerna bör övervakas hos patienter som påbörjar eller ökar sin behandling med allopurinol.

Ampicillin/amoxicillin

En ökad frekvens av hudutslag har rapporterats hos patienter som fått ampicillin eller amoxicillin samtidigt med allopurinol, jämfört mot patienter som inte fått båda läkemedlen samtidigt. Orsaken till denna interaktion är inte känd. Ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin rekommenderas dock hos patienter som får allopurinol, i de fall där 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 hos sådana patienter bör därför monitoreras regelbundet.

Ciklosporin

Rapporter antyder att plasmakoncentrationen av ciklosporin kan öka vid samtidig behandling med allopurinol. Möjligheten till ökad ciklosporintoxicitet 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 didanosindosen behöva sänkas och patienterna bör övervakas noga.

Diuretika

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

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

Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

Risken för hudreaktioner kan öka vid samtidig administrering av allopurinol och ACE-hämmare, särskilt vid fall av kronisk njursvikt.

Aluminiumhydroxid

Om aluminiumhydroxid och allopurinol 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 endast begränsad mängd data gällande säkerhet av användning av allopurinol hos gravida kvinnor. Resultaten från djurstudier gällande reproduktionstoxikologiska effekter är motstridiga (se avsnitt 5.3).

Detta läkemedel bör endast användas under graviditet om det inte finns något tryggare alternativ att tillgå och i fall där sjukdomen i sig innebär en risk för modern eller barnet.

Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk.

Koncentrationer på 1,4 mg allopurinol/liter och 53,7 mg oxipurinol/liter har påvisats hos kvinnor som tagit 300 mg allopurinol/dag. Det finns dock inga data angående effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på det ammade barnet.

Allopurinol rekommenderas inte under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom biverkningar såsom svindel, dåsigheit 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 deras prestationsförmåga på negativt sätt.

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 annan samtidig medicinering.

Frekvenskategorierna i följande tabell är endast riktgivande. För de flesta av biverkningarna finns inte tillräckliga kliniska data för att kunna beräkna incidensen. Biverkningar som identifierats efter marknadsintroduktionen bedömdes vara sällsynta eller mycket sällsynta.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga: ≥ 10

Vanliga: $\geq 1/100, < 1/10$

Mindre vanliga:	≥ 1/1 000, < 1/100
Sällsynta:	≥ 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 störningar i njur- och/eller leverfunktionen.

Biverkningsstabell

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	agranulocytos ¹ , trombocytopeni ¹ , aplastisk anemi ¹
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighet ²
	Mycket sällsynta	angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ³ , anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	<i>diabetes mellitus</i> , hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	koma, förlamning, ataxi, perifer neuropati, parestesier, dåsighet, huvudvärk, dysgeusi
	Ingen känd frekvens	aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	katarakt, synstörningar, makulaförändringar
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	svindel
Hjärtat	Mycket sällsynta	<i>angina pectoris</i> , bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	kräkningar ⁴ , illamående ⁴ , diarré
	Mycket sällsynta	blodiga kräkningar, steatorré, stomatit, förändringar i tarmfunktionen
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	förändrade värden vid leverfunktionstest ⁵
	Sällsynta	hepatit (inklusive hepatisk nekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	hudutslag
	Sällsynta	svåra hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys ⁶
	Mycket sällsynta	angioödem ⁷ , läkemedelsutlöst hudutslag, alopeci, missfärgat hår
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	hematuri, azotemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	infertilitet hos män, erektionsstörningar, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	ödem, sjukdomskänsla, asteni, feber ⁸
Undersökningar	Vanliga	förhöjd halt av tyreotropin i blodet ⁹

¹ Trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi har rapporterats i mycket sällsynta fall och främst hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet vid behandling av denna patientgrupp.

² En fördröjd överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ (känt som överkänslighetssyndrom eller DRESS) med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, avvikande resultat 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, bukspottkörtel, hjärtmuskel 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 störningar i njur- och/eller leverfunktionen, i synnerhet i de fall där utgången varit dödlig.

³ Mycket sällsynta fall av angioimmunoblastisk T-cellslymfom har beskrivits efter biopsi av en generell lymfadenopati. Detta tycks vara övergående vid utsättning av allopurinol.

⁴ I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. På basen av senare rapportering är detta dock inte något betydande problem, och besvären kan förebyggas då allopurinol intas efter en måltid.

⁵ Försämrad leverfunktion har rapporterats utan uppenbara tecken på generell överkänslighet.

⁶ Hudreaktioner är den vanligaste biverkningen och dessa kan uppkomma när som helst under behandlingen. Utslagen kan vara kliande, makulopapulära, ibland fjällande, ibland purpurfärgade och i sällsynta fall exfoliativa [som t.ex. Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN)]. Allopurinolbehandlingen ska OMEDELBART avbrytas om sådana reaktioner uppkommer. Risken för SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner är som störst under de första veckorna av allopurinolbehandlingen. Behandlingen av dessa reaktioner lyckas bäst då reaktionerna diagnostiseras redan i ett tidigt skede och användningen av det läkemedel som orsakat reaktionerna avslutas. Vid fall av lindriga reaktioner kan behandlingen med allopurinol, om så önskas, återupptas med små doser (t.ex. 50 mg/dag) som sedan gradvis ökas. Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandlingen med allopurinol inleds på nytt. Om hudutslaget återkommer ska behandlingen med allopurinol avslutas FÖR GOTT, eftersom en fortsatt behandling kunde leda till allvarligare överkänslighetssymtom (se avsnitt "Immunsystemet"). Om SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas, FÅR behandlingen med allopurinol INTE inledas på nytt. Detta eftersom reaktionen i så fall kan bli allvarlig eller t.o.mm. livshotande. Beslutet ska baseras på klinisk diagnos av SJS/TEN eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion.

⁷ Angioödem har rapporterats såväl i kombination med tecken och symtom på mer generaliserade överkänslighetsreaktioner som utan dessa.

⁸ Förekomst av feber har rapporterats såväl i kombination med tecken och symtom på mer generaliserade överkänslighetsreaktioner som utan dessa (se avsnitt "Immunsystemet").

⁹ Förekomsten av förhöjda nivåer av tyreotropinhormon (TSH) i relevanta studier har inte lett till någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller någon effekt på TSH som skulle ha 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:

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

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

En rapporterad dos på 22,5 g allopurinol orsakade inga biverkningar alls. Hos en patient som tagit en engångsdos på 20 g allopurinol förekom bl.a. illamående, kräkningar, diarré och yrsel. Patienten återhämtade sig efter allmänna understödande åtgärder.

Behandling

Ett upptag av stora allopurinoldoser kan leda till en kraftig hämning av xantinoxidase, vilket ändå inte borde leda till biverkningar, såvida inte hämningen påverkar annan samtidig medicinering. Sådana läkemedel är särskilt azatioprin och/eller 6-merkaptopurin.

En tillräcklig hydrering som förmår bibehålla en optimal diures effektiverar elimineringen av allopurinol och dess metaboliter. Vid behov kan även hemodialys användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel; medel som hämmar produktionen av urinsyra
ATC-kod: M04AA01

Verkningsmekanism

Allopurinol är en xantinoxidashämmare. Allopurinol och dess huvudsakliga metabolit, oxipurinol, sänker nivåerna av urinsyra i plasma och urin genom att hämma xantinoxidaseenzymet. Detta enzym katalyserar oxidationen av hypoxantin till xantin och xantin till urinsyra. Allopurinol sänker sålunda urinsyranivån i serum, befördrar mobiliseringen av uratutfällning i vävnaderna, minskar uratnedbrytningsprodukter i urin och förhindrar bildandet av uratstenar och grus i urin.

Farmakodynamisk effekt

Förutom att hämma purinkatabolismen, hämmar läkemedlet också *de novo*-purinbiosyntesen hos vissa patienter till följd av den hämning av hypoxantin-guaninfosforibosyltransferas som följer på ovannämnda reaktion.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oralt administrerat allopurinol är aktivt och absorberas snabbt ur matsmältningskanalens övre del. I studier har allopurinol detekterats i blodet 30-60 minuter efter dosering. Den uppskattade biotillgängligheten varierar mellan 67 och 90 %. Maximala plasmanivåer av allopurinol uppnås i allmänhet ungefär 1,5 timmar efter oral administrering av allopurinol, men de dalar snabbt och är knappt detekterbara efter 6 timmar. Maximala nivåer av oxipurinol uppnås i allmänhet 3-5 timmar efter oral administrering av allopurinol, och dessa är mycket mer bestående.

Distribution

Allopurinol binds till plasmaproteiner i mycket litet grad, och därför förmodas inte variationer i proteinbindningen orsaka signifikanta förändringar i clearance. Den skenbara distributionsvolymen av allopurinol är ca 1,6 l/kg, vilket pekar på ett relativt omfattande upptag i vävnaderna. Koncentrationerna av allopurinol i olika vävnader har inte kontrollerats för människa, men det är troligt att de högsta koncentrationerna av allopurinol och oxipurinol återfinns i lever och tarmslemhinna, där xantinoxidasaktiviteten är som störst.

Metabolism

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

Eliminering

Ungefär 20 % av ett oralt intag av allopurinol utsöndras via feces. Elimineringen sker främst via metabolisk konversion till oxipurinol med hjälp av xantinoxidas och aldehydoxidas, och mindre än 10 % av dosen utsöndras som oförändrad substans i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på ca 0,5-1,5 timmar.

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

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

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

Clearance för allopurinol och oxipurinol är kraftigt reducerade hos patienter med försämrad njurfunktion, vilket leder till högre läkemedelshalter i plasma vid långvarig behandling. Patienter med nedsatt njurfunktion och ett kreatininclearance på 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 farmakokinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se avsnitt "Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion").

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Cytogenicitetsstudier tyder på att allopurinol inte orsakar kromosomförändringar i humana blodkroppar vid koncentrationer upp till 100 mcg/ml in vitro eller vid doser upp till 600 mg/dag in vivo under i genomsnitt 40 månader.

Allopurinol bildar inga kväveföreningar in vitro och påverkar inte heller lymfocytomvandling in vitro.

Resultat från biokemiska och andra cytologiska undersökningar tyder starkt på att allopurinol inte har några skadliga effekter på DNA i något stadium av cellcykeln och att det inte är mutagent.

Karsinogenicitet

Inga belägg för karcinogenicitet har påvisats på möss och råttor som behandlades med allopurinol i upp till 2 år.

Teratogenicitet

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 - 100 mg allopurinol/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten resulterade i abnormaliteter hos fostren. I en liknande studie på råttor som fick 120 mg allopurinol/kg/dag på dag 12 av dräktigheten observerades emellertid inga abnormaliteter. I omfattande studier med höga doser av 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, konstaterades inga teratogena effekter.

I en *in vitro*-studie där man använde kulturer av spottkörtlar från musfoster konstaterades 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 (uroлитiasis), vilket ledde till morfologiska förändringar i urinvägarna.

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

Mikrokristallin cellulosa,
majsstärkelse,
natriumstärkelseglykolat,
vattenfri kolloidal kiseldioxid,
gelatin,
magnesiumstearat,
talk.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 och 100 tabl. i blister av PVC-Al.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Allonol 100 mg: 10703
Allonol 300 mg: 10704

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 8.4.1992
Datum för den senaste förnyelsen: 10.3.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.4.2023