

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allopurinol Accord 100 mg tabletit
Allopurinol Accord 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää allopurinolia 100 mg.
Yksi tabletti sisältää allopurinolia 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 100 mg tabletti sisältää 33 mg laktoosia (monohydraattina).
Yksi 300 mg: yksi tabletti sisältää 99 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg tabletit: Valkoinen tai melkein valkoinen pyöreä, kaksoiskupera päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AW” ja toinen puoli on tasainen. Tabletin halkaisija on noin 8,0 mm.

300 mg tabletit: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen, päällystämätön tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”AX” ja toinen puoli on tasainen. Tabletin halkaisija on noin 11,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allopurinol Accord on tarkoitettu vähentämään uraatin/virtsahapon muodostumista tilanteissa, joissa uraatin/virtsahapon kertymistä on jo tapahtunut (esimerkiksi kihti, kihtikyhmyt, nefrolitiaasi) tai on olemassa oleva kliininen riski (esimerkiksi pahanlaatuisen kasvaimen hoito, joka johtaa akuuttiin virtsahapponefropatiaan).

Tärkeimmät kliiniset tilanteet, joissa uraatin/virtsahapon kertymistä voi tapahtua:

- Idiopaattinen kihti
- Virtsakivitauti
- Akuutti virtsahapponefropatia
- Neoplastinen sairaus ja myeloproliferatiivinen sairaus, joissa solujen jakautuminen on hallitsematonta ja joissa korkeat uraattipitoisuudet esiintyvät joko spontaanisti tai sytostaattihoidon jälkeen.
- Tietyt entsyymihäiriöt, jotka johtavat uraatin ylituotantoon, esimerkiksi:
 - Hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasi mukaan lukien Lesch-Nyhanin oireyhtymä
 - Glykoosi-6-fosfataasin mukaan lukien glukogeenin kertymänsairaus
 - Fosforibosyyliitransferaasin synteesi
 - Fosforibosyyliitransferaasin amidotransferaasi
 - Adeniinifosforibosyyliitransferaasi

Allopurinol Accord on tarkoitettu hoitamaan 2,8-dihydroksiadeniinin (2,8 DHA) aiheuttamia munuaiskiviä, jotka liittyvät adeniinifosforibosyyli transferaasin aktiivisuuden puutteeseen.

Allopurinol Accord on tarkoitettu uusiutuvien, sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien hoitoon 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 hypoksantiiniguaniinifosforibosyyli transferaasin puutos) ja adeniinifosforibosyyli transferaasin puutos.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

Allopurinolihoito on aloitettava pienellä annostuksella (esim. 100 mg/vrk) haittavaikutusriskiä pienentämiseksi, ja annostusta tulee suurentaa vain, jos seerumin uraattiarvot eivät korjaudu tyydyttävästi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on huono (ks. kohta 4.2 ”Munuaisten vajaatoiminta”). Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

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

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

Seuranta

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

Erityisryhmät

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 kohdassa 4.2 ja ”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 annostusohjeina aikuisille:

<u>Kreatiniinipuhdistuma (normaaliarvo 60–120 ml/min)</u> > 20 ml/min	<u>Annostus munuaisten vajaatoiminnassa</u> tavanomainen annos
--	---

10–20 ml/min
< 10 ml/min

100–200 mg/vrk
100 mg/vrk tai pidemmät antovälit

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

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 tekeminen on suositeltavaa hoidon alkuvaiheissa.

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

Allopurinoliannoksen on oltava suositellun annostelualueen alaosassa.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, on noudatettava kohdassa 4.2 ”*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.

Pediatriset potilaat

Lapset ja alle 15-vuotiaat nuoret: 10–20 mg/kg/vrk ja enintään 400 mg/vrk jaettuna kolmeen osa-annokseen. Käyttö lapsilla on harvoin indikoitua, paitsi maligneissa tiloissa (erityisesti leukemiassa) ja tietyissä entsyymihäiriötiloissa kuten Lesch-Nyhanin syndroomassa.

Antotapa

Allopurinol Accord tabletit otetaan suun kautta.

Tabletit suositellaan ottamaan suun kautta aterian jälkeen ruoansulatusvaivojen välttämiseksi. Jos vuorokausiannos ylittää 300 mg:n, voi kokonaisvuorokausiannoksen jakaminen osiin olla paikallaan (ks. Annostus).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot, Stevens-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 Stevens–Johnsonin oireyhtymä SJS / toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN). Tällaiset reaktiot ovat kliinisiä diagnooseja, ja päätöksenteko perustuu edelleen niiden kliiniseen esiintymismuotoon. 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 ihon yliherkkyysreaktioiden hoitamisessa (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutukset Immunijärjestelmä ja Iho ja ihonalainen kudokset*).

*HLA-B*5801-alleeli*

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyksireaktion ja SJS/TEN:in riskiin. HLA-B*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla. HLA-B*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen 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, thaimaalaista tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyypityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa. Jos potilaan tiedetään olevan HLA-B*5801-alleelin kantaja, (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaille on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla tulee käyttää pienempiä annoksia. Potilailla, joiden hypertensiota tai sydämen vajaatoimintaa hoidetaan esimerkiksi diureeteilla tai ACE-inhibiittoreilla, saattaa olla jonkin verran samanaikaista munuaistoiminnan heikkoutta ja allopurinolia on käytettävä varoen tässä ryhmässä.

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata Allopurinol Accordilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää huolehtia riittävästä nesteytyksestä, jotta diureesi pysyisi optimaalisena. Virtsa on pyrittävä alkalisemaan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi.

Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan ja samanaikaiseen diureettien, erityisesti tiatsidien, käyttöön on liittynyt suurentunut allopurinolin indusoiman SJS-/TEN-oireyhtymän ja muiden vakavien yliherkkyyksireaktioiden riski.

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 pidä aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi, koska tämä saattaa aiheuttaa uusia kohtauksia.

Urikosuurisesti vaikuttavien aineiden tavoin allopurinolihoitoa varhaisvaiheissa saattaa kehittyä kihtikohtaus. Siksi on hyvä käyttää sopivaa anti-inflammatorista ainetta tai kolkisiinia estohoitona vähintään kuukauden ajan. Sopivaa annostusta, varotoimia ja varoituksia koskevat tiedot tulee selvittää kirjallisuudesta.

Jos allopurinolia saavalle potilaalle kehittyy akuutti kohtaus, hoitoa on jatkettava samalla annostuksella, ja akuutti kohtaus hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella aineella.

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-munuaisallaskivien liukenemiseen, jolloin niiden osia voi mahdollisesti pakkautua virtsaputkeen.

Kilpirauhassairaudet

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

Allopurinolin samanaikaista käyttöä 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin kanssa tulee välttää, sillä kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.5).

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia galaktoosi-intoleranssin, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosin imeytymishäiriön kanssa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini:

Atsatiopriini metaboloituu 6-merkaptopuriiniksi, jota ksantiinioksidaasi inaktivoi. Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käytetään yhdessä allopurinolin (ksantiinioksidaasin estäjä) kanssa, on käytettävä vain neljännestä tavanomaisesta 6-merkaptopuriini- tai atsatiopriiniannoksesta, sillä ksantiinioksidaasin toiminnan estyminen pidentää näiden lääkkeiden vaikutusta. Jos näitä lääkevalmisteita käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin pitoisuudet seerumissa saattavat suurentua toksiselle tasolle, jolloin seurauksena voi olla henkeä uhkaava pansytopenia ja myelosuppressio. Siksi allopurinolin samanaikaista käyttöä 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin kanssa tulee välttää. Jos 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin samanaikainen käyttö katsotaan kliinisesti tarpeelliseksi, 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin annos on pienennettävä neljännekseen (25 %) tavanomaisesta annoksesta, ja veriarvojen tiivis seuranta on varmistettava (ks. kohta 4.4).

Potilaita on kehotettava ilmoittamaan kaikista luuydinlaman merkeistä tai oireista (selittämättömät mustelmat tai verenvuodot, kurkkukipu, kuume).

Vidarabiini (adeniinarabinosidi):

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 urikosuurisesti vaikuttavat aineet:

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

Klooripropamidi:

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

Kumariinantikoagulantit:

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

Fenytoiini:

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

Teofylliini:

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

Ampisilliini/amoksisilliini:

Ihottuman on ilmoitettu olleen yleisempää potilailla, jotka käyttävät ampisilliinia tai amoksisilliinia yhdessä allopurinolin kanssa, kuin potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä yhdessä. Ilmoitetun yhteyden syytä ei ole selvitetty. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa käyttäville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke kuin ampisilliini tai amoksisilliini.

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:

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

Diureetit:

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

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

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät:

Yliherkkyyseriskin suurenemista on raportoitu, kun allopurinolia on annettu ACE:n estäjien 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, vaikka se on ollut laajassa käytössä useita vuosia ilman ilmeisiä haitallisia seurauksia. Yhdessä eläimillä tehdyistä lisääntymistoksisuuskokeista on osoitettu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Käytetään 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. Allopurinolin 1,4 mg/l:n ja oksipurinolin 53,7 mg/l:n pitoisuuksia äidinmaidossa on osoitettu naisella, joka sai allopurinolia 300 mg:n vuorokausiannoksia. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista rintaruokittuun lapseen ei kuitenkaan ole tietoja. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Allopurinolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole riittävästi kliinistä tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu uneliaisuutta, huimausta 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: $\geq 1/10$

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

Melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Haittavaikutukset allopurinolin käytön yhteydessä ovat harvinaisia kaiken kaikkiaan ja luonteeltaan enimmäkseen lieviä. Esiintyvyys on korkeampi potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä. Esiintyvyys on suurempi, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus.

Taulukko 1 Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinaiset	Furunkuloosi
	Hyvin harvinaiset	Agranulosytoosi ¹

Veri ja imukudos		Granulosytoosi
		Aplastinen anemia ¹
		Thrombositopenia ¹
		Leukopenia
		Leukosytoosi
		Eosinofilia
		Puhdas punasoluaplasia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ²
	Hyvin harvinainen	Angioimmunoplastinen T-solulymfooma ³
		Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Diabetes mellitus
		Hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Masennus
Hermosto	Hyvin harvinainen	Kooma
		Halvaus
		Ataksia
		Perifeerinen neuropatia
		Parestesia
		Uneliaisuus
		Päänsärky
		Makuaistin häiriöt
	Tuntematon	Aseptinen meningiitti
Silmät	Hyvin harvinainen	Katarri
		Näön heikkeneminen
		Makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Kiertohuimaus
Sydän	Hyvin harvinainen	Angina pectoris
		Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Oksentelu ⁴
		Pahoinvointi ⁴
		Ripuli
	Hyvin harvinainen	Verioksentus
		Rasvaripuli
		Suutulehdus
		Suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa ⁵
	Harvinainen	Hepatiitti (myös maksannekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵
	Yleinen	Ihottuma

Iho ja ihonalainen kudος	Harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶
	Hyvin harvinainen	Angioedeema ⁷
		Lääkeainehottuma
		Hiustenlähtö
		Hiusten värinmuutokset
	Tuntematon	Likenoidi lääkereaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Virtsakivitauti
	Hyvin harvinainen	Verivirtsaisuus
		Atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Hedelmättömyys miehillä
		Erektiohäiriöt
		Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen	Edeema
		Pahoinvointi
		Voimattomuus
		Kuume ⁸
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren tyreotropiiniarvo ⁹

1. Trombosytopeniasta, 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. Viivästyneeseen monielinyliherkkyyssyndroomaan (yliherkkyyssyndrooma tai DRESS) liittyy eri yhdistelminä kuumetta, ihottumaa, verisuonitulehdus, imusolmukesairaus, valeylyfooma, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, suurentunut perna ja maksa, poikkeavat maksa-arvot ja sappiteiden häviäminen (maksansisäisten sappitiehyiden tuhoutuminen ja häviäminen). Myös muut elimet voivat vahingoittua (esim. maksa, keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihas ja paksusuoli). Jos näitä reaktioita esiintyy, milloin tahansa hoidon aikana, allopurinolin käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi. Sitä ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on yliherkkyysoireyhtymä ja SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä yliherkkyyssyndrooman hoitamisessa. Kun yleistyneitä yliherkkyyssyndrooma reaktioita on esiintynyt, mukana on ollut yleensä munuais- ja/tai maksahäiriöitä erityisesti silloin, kun seuraus on ollut fataali.
3. Yleistyneessä lymfadenopatiassa koepalan oton jälkeistä angioimmunoblastista lymfadenopatiaa 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 estää 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 yliherkkyyssyndrooma reaktioiden 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 on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyysoireiden ja SJS/TEN:in riskiin. Genotyypityksen käyttöä seulontatyökaluna allopurinolihoitoa koskevien päätösten tekemiseksi ei ole vahvistettu. Jos ihottuma ilmestyy uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava lopullisesti, koska seurauksena voisi muutoin olla vakavampia yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8 ”*Immuunijärjestelmä*”). Jos SJS/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyysoireita ei voida sulkea pois, allopurinolihoitoa ei saa aloittaa uudelleen, koska reaktio voi olla vakava tai jopa hengenvaarallinen. Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen SJS/TEN-diagnoosiin tai muun vakavan yliherkkyysoireiden toteamiseen.

7. Angioedeemaa on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä.
8. Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta 4.8 ”*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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit:

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

Hoito:

Suurten allopurinolimäärien imeytyminen voi estää voimakkaasti ksantiinioksidaasin toimintaa, 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 eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysiä.

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.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös *de novo* -puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla em. seurauksena tapahtuvan hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin toiminnan estymisen vuoksi. Allopurinolin muita metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

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. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat 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 kertana 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 puoliintumisajan on ilmoitettu olevan 13,6–29 tuntia. Arvojen suuret heitellyt johtuvat nähtävästi tutkimusasetelmien ja/tai potilaiden kreatiniinipuhdistuman eroista.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla

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

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

Allopurinolin farmakokinetiikassa ei todennäköisesti tapahdu muita kuin munuaistoiminnan huononemisesta johtuvia muutoksia (ks. kohta 5.2. *Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla*).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus:

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

Allopurinoli ei tuota nitrosoyhdisteitä *in vitro* eikä myöskään vaikuta lymfosyyttien transformaatioon *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 mutageenista.

Karsinogeenisuus:

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

Teratogeenisuus:

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni, tyyppi B
Maissitärkkelys
Povidoni K 30
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-ALU läpipainopakkaukset, jotka sisältävät 25, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

35536 (100 mg)
35537 (300 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.08.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.12.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Accord 100 mg tabletter
Allopurinol Accord 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 100 mg allopurinol.
Varje tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 100 mg tablett innehåller 33 mg laktos (som monohydrat).
Varje 300 mg tablett innehåller 99 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

100 mg tabletter: Vita till benvita, runda, bikonvexa, odragerade tabletter, märkt med "AW" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan. Diameter: ca 8 mm.

300 mg tabletter: Vita till benvita, runda, bikonvexa, odragerade tabletter med fasad kant, märkt med "AX" på ena sidan och ingen märkning på andra sidan. Diameter: ca 11,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allopurinol Accord är avsett för att minska urat-/urinsyrabildning vid tillstånd då urat-/urinsyrautfällning redan har skett (t.ex. giktarttrit, hudtofi och nefrolitiasis) eller är en förutsägbar klinisk risk (t.ex. behandling av malignitet som potentiellt kan leda till akut urinsyranefropati).

De huvudsakliga kliniska tillstånden då urat-/urinsyrautfällning kan förekomma är:

- Idiopatisk gikt
- Stensjukdom med urinsyrastenar
- Akut urinsyranefropati
- Neoplastisk sjukdom och myeloproliferativ sjukdom med hög cellomsättning, där höga uratnivåer förekommer antingen spontant eller efter cytotoxisk behandling
- Vissa enzymrubbingar som leder till överproduktion av urat, som till exempel involverar:
 - hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, däribland Lesch-Nyhans syndrom
 - Glukos-6-fosfatas, däribland glykogenupplagringssjukdom
 - fosforibosylpyrofosfatsyntetas
 - fosforibosylpyrofosfatamidotransferas
 - adeninfosforibosyltransferas.

Allopurinol Accord är avsett för att behandla njurstenar orsakade av 2,8-dihydroxiadenin (2,8-DHA) som förknippas med bristande aktivitet av adeninfosforibosyltransferas.

Allopurinol Accord är avsett för hantering av återkommande blandade kalciumoxalatnjurstenar vid samtidig hyperurikosuri, när åtgärder som rör vätska, kost och liknande har misslyckats.

Barn och ungdomar

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Allopurinol Accord ska sättas in i låg dosering, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar, och dosen ska ökas endast om serumuratsvaret är otillfredsställande. Särskild försiktighet ska iakttas vid dålig njurfunktion (se avsnitt 4.2, *Nedsatt njurfunktion*). Följande doseringsscheman föreslås:

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

För att minska gastrointestinala biverkningar bör doser som överstiger 300 mg ges i uppdelade doser. Om dosering baserad på mg/kg kroppsvikt krävs ska 2 till 10 mg/kg kroppsvikt/dag användas.

Råd om övervakning

Doseringen ska justeras genom kontroll av uratkoncentrationen i serum och av nivåerna av urat/urinsyra i urin med lämpliga intervall.

Särskilda populationer

Äldre

I avsaknad av specifika data bör lägsta dosering med tillfredsställande uratsänkning användas. Särskild uppmärksamhet bör ägnas råd i avsnitt 4.2, *Nedsatt njurfunktion*, och avsnitt 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna kan nedsatt njurfunktion leda till retention av läkemedlet och/eller dess metaboliter med resulterande förlängning av halveringstiden i plasma. Följande schema kan fungera som vägledning för vuxna:

<u>Kreatininclearance (normalvärde 60 till 120 ml/min)</u>	<u>Dosering vid nedsatt njurfunktion</u>
> 20 ml/min	normal dos
10 till 20 ml/min	100 till 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag eller längre dosintervall

Om det finns resurser för att övervaka oxipurinolkoncentrationerna i plasma ska dosen justeras så att oxipurinolvåren håller sig under 100 µmol/l (15,2 mg/l).

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Doseringen av allopurinol ska vara i den lägre änden av det rekommenderade doseringsschemat.

Om uratnefropati eller någon annan patologi har påverkat njurfunktionen ska råden i avsnitt 4.2, *Nedsatt njurfunktion* följas.

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

Pediatrisk population

Barn och ungdomar under 15 år: 10 till 20 mg/kg kroppsvikt/dag upp till högst 400 mg dagligen, givet som tre uppdelade doser. Användning hos barn är sällan indicerad, förutom vid maligna tillstånd (särskilt leukemi) och vissa enzymsjukdomar såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Administreringsätt

Allopurinol Accord är avsett för oral användning.

Tabletterna kan tas peroralt efter måltid för att öka gastrointestinal tolerabilitet.

Om den dagliga dosen överstiger 300 mg kan en uppdelad dosering vara lämplig (se 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 och Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN)

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

*HLA-B*5801-allelen*

HLA-B*5801-allelen har visats vara kopplad till risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierar kraftigt mellan etniska populationer och är upp till 20 % i den hankinesiska populationen, 8–15 % hos thailändare,

cirka 12 % bland koreaner och 1–2 % hos personer med japanskt eller europeiskt ursprung. Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med hankinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst bör fördelarna noga utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper. Om patienten är en känd bärare av HLA-B*5801 (särskilt personer av hankinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst), bör allopurinol inte påbörjas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och nyttan bedöms vara större än risken. Extra vaksamhet på tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten bör informeras om att behandlingen kan behöva avbrytas omedelbart så snart symtom uppträder.

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

Nedsatt njur- eller leverfunktion

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

Det är rekommenderat att korrigera befintlig hyperurikemi och/eller hyperurikosuri med Allopurinol Accord innan cytotoxisk behandling inleds. Det är viktigt att säkerställa adekvat vätskebalans för att upprätthålla optimal diures och försöka alkalisera urinen för att öka lösligheten av urat/urinsyra i urinen.

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

Asymtomatisk hyperurikemi

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

Akuta giktanfall

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

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

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

Xantinutfällning

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

Inverkan av njurstenar av urinsyra

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

Sköldkörtelsjukdomar

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

Samtidig användning av allopurinol och 6-merkaptopurin eller azatioprin ska undvikas, eftersom det har förekommit rapporter om dödsfall (se avsnitt 4.5).

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

6-merkaptopurin och azatioprin

Azatioprin metaboliseras till 6-merkaptopurin, som inaktiveras genom xantinoxidas verkan. Vid samtidig administrering med allopurinol, en xantinoxidashämmare, ska endast en fjärdedel av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin eller azatioprin ges, eftersom hämning av xantinoxidas förlänger deras aktivitet. Serumkoncentrationer av 6-merkaptopurin eller azatioprin kan nå toxiska nivåer med åtföljande livshotande pancytopeni och myelosuppression när dessa läkemedel administreras samtidigt med allopurinol. Därför ska samtidig användning av allopurinol och 6-merkaptopurin eller azatioprin undvikas. Om det fastställs att samtidig administrering med 6-merkaptopurin eller azatioprin behövs kliniskt, ska dosen reduceras till en fjärdedel (25 %) av den vanliga dosen av 6-merkaptopurin eller azatioprin och frekvent hematologisk kontroll ska säkerställas (se avsnitt 4.4).

Patienter ska rådas att rapportera eventuella tecken eller symtom på benmärgssuppression (oförklarliga blåmärken eller blödningar, halsont, feber).

Vidarabin (adeninarabinosid)

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

Salicylater och medel för utsöndring av urinsyra

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

Klorpropamid

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

Kumarinantikoagulantia

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

Fenytoin

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

Teofyllin

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

Ampicillin/amoxicillin

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

Cytostatika

Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin och alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig. Blodcellsräkning bör därför utföras med regelbundna intervall.

Ciklosporin

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

Didanosin

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

Diuretika

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

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

Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

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

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 inadekvata belägg för säkerheten av allopurinol vid graviditet hos människa, trots att det har använts i stor omfattning under många år utan tydlig skadlig effekt. Reproduktionstoxicitetsstudier på djur har visat teratogen effekt i en enstaka studie (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet ska endast ske om det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär risker för modern eller fostret.

Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Koncentrationer på 1,4 mg/liter allopurinol och 53,7 mg/liter oxipurinol har påvisats i bröstmjolk hos en kvinna som tar allopurinol 300 mg/dag. Det finns dock inga data om effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på det ammade barnet. Allopurinol rekommenderas inte under amning.

Fertilitet

Det finns otillräckliga kliniska data om effekten av allopurinol på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom biverkningar som somnolens, yrsel och ataxi har rapporterats hos patienter som får allopurinol ska patienter iaktta försiktighet när det gäller att framföra fordon, använda maskiner eller delta i farliga aktiviteter tills de är rimligt säkra på att allopurinol inte påverkar deras prestationsförmåga negativt.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan är uppskattningar: För de flesta reaktionerna finns inga lämpliga data tillgängliga för att beräkna incidensen. Biverkningar som identifierats genom övervakning efter godkännandet för försäljning ansågs vara sällsynta eller mycket sällsynta. Följande frekvensindelning har använts:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkel
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos ¹
		Granulocytos
		Aplastisk anemi ¹
		Trombocytopeni ¹
		Leukopeni
		Leukocytos
		Eosinofili
		Erytroblastopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ³
		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus
		Hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Koma
		Paralys
		Ataxi
		Perifer neuropati
		Parestesi
		Somnolens
		Huvudvärk
		Dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt
		Synnedstättning
		Makulopati
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Yrsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris
		Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar ⁴
		Illamående ⁴
		Diarré
	Mycket sällsynta	Hematemes
		Steatorré
		Stomatit

		Förändrad tarmfunktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys ⁶
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁷
		Läkemedelsutslag
Alopeci		
		Förändrad hårfärg
	Ingen känd frekvens	Lichenoida läkemedelsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urolitiasis
	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Infertilitet hos män
		Erektill dysfunktion
		Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem
		Sjukdomskänsla
		Asteni
		Feber ⁸
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁹

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

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

Återinsättning bör inte göras hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara gynnsamma för att lindra överkänslighetsreaktioner i huden. När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppträtt har njur- och/eller leversjukdom vanligen förelegat, i synnerhet vid dödligt utfall.

3. Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom har beskrivits i mycket sällsynta fall efter biopsi av en generaliserad lymfadenopati. Det förefaller vara reversibelt vid utsättning av allopurinol.

4. I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. Andra rapporter tyder på att denna reaktion inte är ett betydande problem och kan undvikas genom att allopurinol tas efter måltid.
5. Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan tydliga tecken på mer generaliserad överkänslighet.
6. Hudreaktioner är de vanligaste reaktionerna och kan uppträda när som helst under behandlingen. De kan vara kliande, makulopapulösa, ibland fjällande, ibland purpurautslag och i sällsynta fall exfoliativa, såsom Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN). Allopurinol ska sättas ut OMEDELBART om sådana reaktioner uppträder. Risken för SJS/TEN eller andra allvarliga hudreaktioner är störst under behandlingens första veckor. De bästa resultaten vid behandling av sådana reaktioner fås vid tidig diagnos och omedelbar utsättning av misstänkta läkemedel. Efter återhämtning från lindriga reaktioner kan allopurinol om så önskas återinsättas i en låg dos (t.ex. 50 mg/dag) som gradvis ökas. HLA-B*5801-allelen har visats vara kopplad till risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Användningen av genotypning som screeningverktyg vid beslut om behandling med allopurinol är ännu inte etablerad. Om hudutslagen återkommer ska allopurinol sättas ut permanent eftersom allvarligare överkänslighetsreaktioner kan uppträda (se avsnitt 4.8, *Immunsystemet*). Om SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas ska allopurinol inte återinsättas på grund av risken för en svår eller även dödlig reaktion. Den kliniska diagnosen SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner utgör beslutsunderlaget.
7. Angioödem har rapporterats uppträda med och utan tecken och symtom på en mer generaliserad överkänslighetsreaktion.
8. Feber har rapporterats uppträda med och utan tecken och symtom på en mer generaliserad överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se avsnitt 4.8, *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 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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Behandling

Massivt upptag av allopurinol kan leda till betydande hämning av xantinoxidasaktiviteten, vilket inte bör ha några ogynnsamma effekter annat än om läkemedel som tas samtidigt påverkas, särskilt 6-

merkaptopurin och/eller azatioprin. Adekvat vätskebalans för att upprätthålla optimal diures underlättar utsöndringen av allopurinol och dess metaboliter. Vid behov kan hemodialys användas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel, medel som hämmar produktionen av urinsyra

ATC-kod: M04AA01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Förutom hämningen av purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, hämmas de novo-biosyntesen av purin genom återkopplingshämmning av hypoxantinguanosyltransferas. Andra metaboliter av allopurinol är bland annat allopurinolribosid och oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Allopurinol är aktivt när det ges peroralt och absorberas snabbt från övre delen av magtarmkanalen. Studier har påvisat allopurinol i blodet 30–60 minuter efter dosering. Uppskattningar av biotillgängligheten varierar mellan 67 % och 90 %.

Maximala plasmakoncentrationer av allopurinol uppträder generellt cirka 1,5 timmar efter peroral administrering av allopurinol, men faller snabbt och är knappt påvisbara efter 6 timmar. Maximala plasmanivåer av oxipurinol uppträder generellt efter 3–5 timmar efter peroral administrering av allopurinol och kvarstår mycket längre.

Distribution

Allopurinol binds i försumbar grad till plasmaproteiner och därför anses variationer av proteinbindning inte förändra clearance signifikant. Den skenbara distributionsvolymen av allopurinol är cirka 1,6 l/kg, vilket tyder på ett relativt omfattande upptag i vävnaderna. Vävnadskoncentrationerna av allopurinol har inte rapporterats för människa, men det är troligt att allopurinol och oxipurinol finns i högst koncentrationer i levern och tarmslemhinnan, där xantinoxidasaktiviteten är hög.

Metabolism

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

Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via faeces. Eliminering av allopurinol sker främst via metabolisk konversion till oxipurinol med hjälp av xantinoxidas och aldehydoxidas, och mindre än

10 % av oförändrat allopurinol utsöndras i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på cirka 0,5–1,5 timmar.

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

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

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik hos äldre patienter

Läkemedlets kinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2, *Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion*).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Cytogenetiska studier visar att allopurinol inte inducerar kromosomaberrationer i blodkroppar från människa *in vitro* vid koncentrationer på upp till 100 µg/ml och *in vivo* vid doser på upp till 600 mg/dag för en genomsnittlig period på 40 månader.

Allopurinol bildar inga nitrosföreningar *in vitro* och påverkar inte lymfocytomvandling *in vitro*.

Fynd 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.

Karcinogenicitet

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Krosprovidon, typ B
Majsstärkelse
Povidon K30
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvarningsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/aluminiumblister innehållande 25, 28, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions (och övrig hantering)

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

35536 (100 mg)
35537 (300 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.08.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20.12.2024