

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYLORIC 100 mg tabletti

ZYLORIC 300 mg tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää allopurinolia 100 mg tai 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Zyloric 100 mg: yksi tabletti sisältää myös 50 mg laktoosimonohydraattia apuaineena.

Zyloric 300 mg: yksi tabletti sisältää myös 150 mg laktoosimonohydraattia apuaineena.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: valkoinen tai vaalea, jakourteinen tabletti, Ø 7,8 mm, toisella puolella painatus Z1.

300 mg: valkoinen tai vaalea, jakourteinen tabletti, Ø 11 mm, toisella puolella koodi Z3.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Kihti.

Kalsiumoksalaattia tai kalsiumfosfaattia sisältävien virtsakivien ennaltaehkäisy ja hoito potilasryhmässä, jolla esiintyy hyperurikemiaa ja/tai hyperurikosuria.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### Annostus

Zyloric voi hoidon alussa, seerumin ja kudosten välisen virtsahappotasapainon muuttuessa, aiheuttaa akuutteja kihtikohtauksia. Tämän estämiseksi suositellaan profylaktisesti jotain tehokasta anti-inflammatorista lääkettä noin kuukauden ajan. Kihtikohtauksia voi myös aiheutua lopetettaessa urikosuurinen lääkitys äkillisesti. Siirryttäessä Zyloric-hoitoon on aikaisempaa urikosuurista hoitoa jatkettava puolella annoksella kahden viikon ajan. Yhdistelmähoito ei kuitenkaan ole kontraindisoitu, ja tietyillä potilailla se voi tarjota optimaalisen mahdollisuuden seerumin virtsahappopitoisuuden hallintaan.

##### *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 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* ja kohta 4.4).

Seuraavat annostusohjeet ovat suositeltavia:

Lievissä tapauksissa 100–200 mg, keskivaikeissa 300–600 mg päivässä. Vaikeissa tapauksissa voidaan tarvita 700–900 mg /vrk. Tämä vastaa, tapauksen vaikeusasteesta riippuen, 2–10 mg/kg/vrk.

#### *Pediatriset potilaat*

*Alle 15-vuotiaille lapsille:* 10 - 20 mg/kg tai 100 - 400 mg vrk:ssa. Käyttö lapsilla on harvoin indikoitua, paitsi maligneissa tiloissa (erityisesti leukemiassa) ja tietyissä entsyymihäiriötiloissa kuten Lesch-Nyhanin syndroomassa.

Normaali seerumin virtsahappotasoa saavutetaan tavallisesti 1 - 3 viikossa.

#### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla on käytettävä pienintä annosta, joka ylläpitää normaalia uraattipitoisuutta seerumissa ja virtsassa. Erityisesti on huomioitava ohjeet, jotka mainitaan kohdissa kohta 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* ja kohta 4.4.

#### *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*

Koska allopurinoli ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, saattaa munuaisten vajaatoiminta johtaa lääkkeen ja/tai sen metaboliittien kumuloitumiseen ja siihen liittyvään puoliintumisaajan pitenemiseen. Sen vuoksi Zyloricin annostusta on näissä tapauksissa pienennettävä. Zyloric-hoito tulisi aloittaa annoksella, joka on korkeintaan 100 mg vuorokaudessa. Annosta tulee nostaa vain, jos vaikutus virtsan ja/tai seerumin uraattipitoisuuksiin ei ole tyydyttävä. Jos munuaisten vajaatoiminta on huomattavaa, voi olla tarpeen antaa vähemmän kuin 100 mg päivässä tai pidentää annosteluväliä, ts. antaa 100 mg:n annos vuorokautta pidemmin välein.

Kreatiniinipuhdistumaan perustuva annosteluasteikko ei ole perusteltu, koska alhaisia puhdistuma-arvoja ei pystytä mittaamaan tarkasti.

Jos on mahdollista seurata plasman oksipurinolipitoisuuksia, tämä pitäisi pyrkiä saamaan tasolle, joka on alle 100  $\mu\text{mol/l}$  (15,2  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### *Dialyysipotilaat*

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissa elimistöstä.

Jos dialyysia tarvitaan kaksi tai kolme kertaa viikossa, on syytä harkita vaihtoehtoista annostelua: 300–400 mg Zyloricia heti jokaisen dialyysin jälkeen ja väliaikoina ei lainkaan lääkitystä.

#### *Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt*

Zyloric-annosta on pienennettävä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksan toiminta on syytä tutkia ajoittain hoidon alussa.

*Neoplasian, Lesch-Nyhanin syndrooman ja muiden sellaisten tilojen hoito, joissa on voimakas uraattituotanto*

On suositeltavaa korjata hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria Zyloricilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää varmistaa riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi sekä pyrkiä alkalisomaan virtsa uraattien/virtsahapon liukenevuuden parantamiseksi.

Zyloricin annostus tulisi olla alhaisen normaaliannostuksen mukainen. Jos nefropatia tai muu patologinen syy on heikentänyt munuaisten toimintaa, tulee noudattaa kohdan 4.2 ”Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt” ohjeita. Näillä toimenpiteillä voidaan vähentää mahdollisuutta, että ksantiinin ja/tai oksipurinolin hajaantuminen vaikeuttaa kliinistä tilaa. Ks. myös Yhteisvaikutukset ja Haittavaikutukset.

#### *Seuranta*

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

#### Antotapa

On suositeltavaa ottaa Zyloric vesilasillisen kanssa ja aterian jälkeen ruoansulatusvaivojen välttämiseksi. Mikäli päivittäinen annos on suurempi kuin 300 mg ja ruoansulatusvaivoja esiintyy, annoksen jakaminen saattaa olla tarpeen. Normaalit seerumin virtsahappotasot saavutetaan tyypillisesti 1–3 viikossa.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yliherkkyys allopurinolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

#### Lääkeyliherkkyysreaktiot, Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Zyloric-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilas saa ihottuman tai jonkin muun yliherkkyyteen viittaavan oireen, koska hoidon jatkaminen voisi aiheuttaa vakavampia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (ks. kohta 4.8).

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monilla eri tavoilla, mukaan lukien täpläinen tai näppyäinen ihottuma, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (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.

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

HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyysreaktion ja SJS/TEN:in riskiin. HLA-B\*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla.

HLA-B\*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoidon aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B\*5801-genotyyppitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon

aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. 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 potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

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

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.

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 voisi aiheuttaa uusia kohtauksia.

Kihtiopotilaiden ei tulisi käyttää kuumeeseen tai särkyyn asetyylisalisyylihappoa sisältäviä lääkkeitä. Allopurinolihoidon alkuvaiheessa, samoin kuin hoidettaessa urikosuurisilla aineilla, voi kehittyä akuutti kihtiarttriittikohtaus. Siksi on suositeltavaa antaa muutaman kuukauden kestävä profylaksia sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä tai kolkisiinilla. Kirjallisuudesta löytyy tarkemmat tiedot asianmukaisesta annostuksesta sekä varoimet ja varoitukset.

Jos allopurinolia saavalle potilaalle kehittyy akuutti kohtaus, hoitoa tulisi jatkaa samalla annoksella ja akuutti kohtaus hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä.

### 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 riittäväällä nesteytyksellä, jolloin virtsa laimenee optimaalisesti.

### Virtsahappo-munuaiskivien impaktio

Riittävä hoito allopurinolilla johtaa suurten virtsahappo-munuaislaskivien 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). Allopurinolin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

#### Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia.

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

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

#### 6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Atsatiopriini metaboloituu 6-merkaptopuriiniksi, joka inaktivoituu ksantiinioksidaasin vaikutuksesta. Allopurinoli voimistaa merkaptopuriinin ja atsatiopriinin (Imurel) vaikutusta. Jos näitä annetaan samanaikaisesti allopurinolin kanssa, on sekä merkaptopuriiniannoksen että atsatiopriiniannoksen oltava vain 25 % tavallisesta.

#### Kumariini-antikoagulantit

On raportoitu, että allopurinoli pidentävää varfariinin ja dikumarolin puoliintumisaikaa. Ilmiön kliinistä merkitysvyyttä ei ole vielä selvitetty, mutta asia tulee pitää mielessä antikoagulanttihoidon tullessa kysymykseen samanaikaisesti Zyloricin kanssa. Siksi kaikkia antikoagulanttien käyttäjiä tulee seurata tiiviisti.

#### Vidarabiini (Adeniini-arabinosidi)

Allopurinoli pidentää vidarabiinin puoliintumisaikaa. Jos näitä kahta valmistetta käytetään samanaikaisesti, vaaditaan erityistä seurantaa mahdollisten toksisten vaikutusten huomaamiseksi.

#### Salisylaattit ja urikosuuriset aineet

Oksipurinoli, allopurinolin tärkein metaboliitti ja itsessään terapeuttinen aine, erittyy munuaisten kautta samaa reittiä kuin uraatti. Urikosuurisesti vaikuttavat lääkkeet, kuten probenesidi tai suuret annokset salisylaatteja voivat nopeuttaa oksipurinolin erittymistä. Tämä voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta, mutta tämän merkitys on arvioitava tapauskohtaisesti.

#### Klooripropamidi

Jos allopurinolia annetaan samanaikaisesti klooripropamidin kanssa potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta, seurauksena saattaa olla pidentynyt hypoglykeeminen vaikutus, koska allopurinoli ja klooripropamidi saattavat kilpailla erittymisestä munuaistubuluksissa.

#### Fenytioni

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

### Siklosporiini

Siklosporiinin pitoisuudet plasmassa saattavat kohota, jos sitä käytetään samanaikaisesti allopurinolin kanssa. Siklosporiinitoksisuuden lisääntymisen mahdollisuus on sen vuoksi huomioitava, jos lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

### Teofylliini

On raportoitu teofylliinin metabolian estymistä. Interaktion mekanismina saattaa olla se, että ksantiidioksidaasilla on merkitystä teofylliinin biotransformaatiossa. Teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata potilailla, jotka aloittavat allopurinolihoidon, tai joilla annosta nostetaan.

### Ampisilliini/amoksisilliini

Ampisilliinin tai amoksisilliinin antaminen allopurinolia saaville potilaille lisää ihottuman vaaraa. Raportoidun yhteyden syytä ei ole vahvistettu. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolia saavilla potilailla käytetään ampisilliinin tai amoksisilliinin vaihtoehtoa, jos se on 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.

### Didanosiiini

Didanosiiinia saavilla terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla plasman didanosiiini-C<sub>max</sub> -arvo ja AUC-arvo noin kaksinkertaistuivat, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg vuorokaudessa) ilman, että tällä oli vaikutusta puoliintumisaikaan. Tästä syystä didanosiiiniannosta voi olla tarpeen pienentää, kun sitä käytetään samanaikaisesti allopurinolin kanssa.

### 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

Lisääntyneestä yliherkkyydestä on raportoitu, kun allopurinolia on annettu ACE-estäjien kanssa erityisesti munuaisten vajaatoiminnan 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

Zyloricin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävää näyttöä, vaikka sitä onkin käytetty laajalti useiden vuosien ajan ilman selviä haitallisia seuraamuksia (ks. kohta 5.3). Zyloricia tulee käyttää raskauden aikana vain silloin, kun ei ole turvallisempia vaihtoehtoja ja kun tauti itsessään aiheuttaa äidille tai lapselle riskin.

### Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Neljä tuntia yhden 300 mg allopurinoliannoksen nauttimisesta äidinmaidosta mitattiin oksipurinolia 126 mikromol/l, allopurinolia 4,4 mikromol/l ja allopurinoliribosidia 5,6 mikromol/l. Ei ole tietoa siitä, mitä nämä metaboliitit vaikuttavat lapseen. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

## 4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

## 4.8. Haittavaikutukset

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

Alla esitetyt yleisyydet ovat arvioita: Useimmille haittavaikutuksille ei ole saatavilla sopivaa tietoa esiintyvyyden laskemiseksi. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan haittavaikutusten on arvioitu olevan hyvin harvinaisia tai harvinaisia.

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavan luokituksen mukaisesti

hyvin yleinen	$\geq 1/10$
yleinen	$\geq 1/100, < 1/10$
melko harvinainen	$\geq 1/1000, < 1/100$
harvinainen	$\geq 1/10000, < 1/1000$
hyvin harvinainen	$< 1/10000$

Haittavaikutukset allopurinolin käytön yhteydessä ovat harvinaisia kaiken kaikkiaan ja luonteeltaan enimmäkseen lieviä. Esiintyvyys on korkeampi potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä.

### **Haittavaikutustaulukko**

<b>Systeminen elinluokka</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
------------------------------	-----------------	-----------------------

Infektiot	Hyvin harvinainen	Furunkkeli
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi <sup>1</sup> Aplastinen anemia <sup>1</sup> Thrombositopenia <sup>1</sup>
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys <sup>2</sup>
	Hyvin harvinainen	Angioimmunoblastinen T-solulymfoma <sup>3</sup> Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Diabetes mellitus Hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Depressio
Hermosto	Hyvin harvinainen	Kooma Paralyysi Ataksia Perifeerinen neuropatia Parestesia Unettomuus Päänsärky Dysgeusia
	Tuntematon	Aseptinen meningiitti
Silmät	Hyvin harvinainen	Kaihi Näön heikentyminen Makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Vertigo
Sydän	Hyvin harvinainen	Angina pectoris Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Pahoinvointi <sup>4</sup> Oksentelu <sup>4</sup> Ripuli
	Hyvin harvinainen	Hematemeesi Steatorrea Stomatiitti Suolen toiminnan muutos
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Epänormaalit maksakokeiden tulokset <sup>5</sup>
	Harvinainen	Hepatiitti (ml. maksannekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) <sup>5</sup>
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi <sup>6</sup>
	Hyvin harvinainen	Angioedeema <sup>7</sup> Erythema fixum Lääkkeen aiheuttama alopekia Hiusten värimuutokset
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Hematuria Atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Miehen hedelmättömyys Erektiohäiriö Gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen	Edeema Pahoinvointi Astenia Pyreksia <sup>8</sup>
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren tyreotropiini <sup>9</sup>

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 monielinylherkkyysreaktioon (yliherkkyyssyndrooma tai DRESS) liittyy eri yhdistelminä kuumetta, ihottumaa, verisuonitulehdus, imusolmukesairaus, valemymfooma, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, suurentunut perna ja maksa, poikkeavat maksa-arvot ja sappiteiden häviäminen (maksansisäisten sappitehyiden tuhoutuminen ja häviäminen). Myös muut elimet voivat vahingoittua (esim. maksa, keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihas ja paksusuoli). Jos näitä reaktioita esiintyy, milloin tahansa hoidon aikana, Zyloric käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi. Sitä ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on yliherkkyysoireyhtymä ja SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä yliherkkyys-ihoreaktioiden hoitamisessa. Kun yleistyneitä yliherkkyysreaktioita on esiintynyt, mukana on ollut yleensä munuais- ja/tai maksahäiriöitä erityisesti silloin, kun seuraus on ollut fataali.
3. Angioimmunoblastista T-solulymfoomaa on kuvattu hyvin harvoin yleistyneen lymfadenopatian biopsian jälkeen. Se näyttää olevan palautuva Zyloricin käytön lopetuksen jälkeen.
4. Mahdollinen pahoinvointi ja oksentelu voidaan estää ottamalla Zyloric aterian jälkeen.
5. Maksan toimintahäiriöstä on raportoitu ilman erityistä näyttöä yleistyneemmästä yliherkkyyydestä.
6. Ihoreaktiot ovat yleisimpiä haittavaikutuksia, ja niitä saattaa esiintyä missä tahansa hoidon vaiheessa. Niitä ovat kutina, makulopapulaarinen ihottuma ja joskus hilseily tai purppura ja harvoin Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS)/TEN). Jos näitä oireita esiintyy, allopurinolihoito pitää keskeyttää **heti**. SJS- ja TEN-riski tai muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Parhaat tulokset tällaisten reaktioiden hoidossa saavutetaan, kun ne diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja epäillyn lääkkeen käyttö lopetetaan heti. Kun lievä reaktio on mennyt ohi, allopurinolihoitoa voidaan aloittaa uudelleen pienellä annoksella niin haluttaessa (esim. 50 mg/vrk) ja suurentaa annosta vähitellen. HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu olevan yhteydessä allopurinoliin liittyvän yliherkkyysoireyhtymän ja SJS/TEN-oireyhtymien kehittymisriskiin. Genotyypityksen käyttöä toimivana seulontamenetelmänä allopurinolihoitopäätösten tukena ei ole selvitetty. Jos ihottumaa tulee uudelleen, Zyloric-hoito on lopetettava pysyvästi, koska hoidon jatkaminen voisi aiheuttaa vakavampia yliherkkyysreaktioita. Jos SJS-/TEN-oireyhtymiä tai muita yliherkkyysreaktioita ei voida sulkea pois, allopurinolia EI SAA aloittaa uudelleen vakavan tai jopa fatalin reaktion mahdollisuuden takia. SJS/TEN-oireyhtymien tai muiden yliherkkyysreaktioiden kliininen diagnoosi on päätöksenteon perusta.
7. Angioedeema joko liittyneenä yleistyneeseen allopurinolin indusoimaan yliherkkyysreaktioon tai ilman sitä.
8. Kuume joko yksinään tai osana yleistyneempää allopurinolin indusoimaa yliherkkyysreaktiota.
9. Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen olennaisissa tutkimuksissa ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta vapaaseen T4-tasoon eivätkä TSH-tasot ilmaisseet subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

#### 4.9. Yliannostus

##### Oireet ja löydökset

On raportoitu, että potilas on saanut jopa 22,5 g allopurinolia ilman haittavaikutuksia. Oireita, kuten pahoinvointi ja oksentelu, ripuli ja huimaus, on raportoitu potilaalla, joka sai 20 g allopurinolia. Toipuminen tapahtui tavanomaisten tukitoimien avulla.

##### Hoito

Suuren allopurinolimäärän imeytyminen elimistöön voi johtaa huomattavaan ksantiinioksidaasiaktiiviteetin estymiseen. Tällä ei pitäisi olla haitallisia vaikutuksia, ellei potilas nauti samanaikaisesti 6-merkaptopuriinia ja/tai atsatiopriinia.

Riittävä nesteytys diureesin ylläpitämiseksi mahdollistaa allopurinolin ja sen metaboliittien erittymisen. Tarvittaessa voidaan käyttää dialyysia.

### 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

#### 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsahapon muodostumista estävät valmisteet. **ATC-koodi:** M04AA01

##### Vaikutusmekanismi

Ksantiinioksidaasientsyymi katalysoi hypoksantiinin muuttumista ksantiiniksi ja ksantiinin virtsahapoksi. Allopurinoli estää ksantiinioksidaasientsyymiä ja alentaa virtsahappotasoa vähentämällä uraatinmuodostusta. Allopurinoli alentaa siten seerumin virtsahappotasoa, edistää kudoksissa olevien virtsahappokertymien mobilisoitumista, vähentää virtsassa olevia uraatin hajaantumistuotteita ja estää uraattikivien ja -hiekan muodostumista virtsaan.

##### Farmakodynaamiset vaikutukset

Puriinin katabolian lisäksi joillakin mutta ei kaikilla hyperurikemiapotilailla *de novo* puriinin biosynteesi vaimenee hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyli transferaasin feedback-inhibition kautta.

#### 5.2. Farmakokinetiikka

##### Imeytyminen

Allopurinoli on suun kautta otettuna aktiivista ja se imeytyy nopeasti maha-suolikanavan yläosasta. Allopurinolia on mitattu verestä 30 – 60 minuuttia lääkkeen ottamisesta. Hyötyosuus on arvioitu 67 – 90 %:ksi. Huippupitoisuus plasmassa mitataan yleensä noin 1,5 tuntia allopurinolin ottamisesta suun

kautta, mutta pitoisuudet laskevat nopeasti niin että 6 tunnin kuluttua sitä tuskin pystytään mittaamaan. Oksipurinolin huippupitoisuus plasmassa mitataan yleensä 3 – 5 tuntia allopurinolin ottamisesta ja se laskee huomattavasti hitaammin kuin allopurinolin pitoisuus.

### Jakautuminen

Allopurinoli sitoutuu plasman proteiineihin vain rajoitetusti eikä sitoutumisen vaihteluiden arvioida vaikuttavan merkittävästi puhdistumaan. Allopurinolin jakautumistilavuus on noin 1,6 l/kg, mikä viittaa siihen, että se kulkeutuu merkittävästi 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 allopurinoli-ribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

### Eliminaatio

Noin 20 % niellystä allopurinolista erittyy ulosteisiin. Allopurinolin eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla oksipurinoliksi, siten että alle 10 % muuttumattomasta lääkkeestä erittyy virtsaan. Allopurinolin puoliintumisaika plasmassa on noin 0,5–1,5 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidaasin estäjä, mutta oksipurinolin puoliintumisaika plasmassa on huomattavasti pitempi. Arviot sen puoliintumisajasta vaihtelevat 13 ja 30 tunnin välillä. Tästä johtuu, että yhdellä Zyloric kerta-annoksella estetään ksantiinioksidaasi riittävästi 24 tunnin ajan. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, oksipurinoli kumuloituu vähitellen, kunnes plasmassa saavutetaan oksipurinolin vakaa tila. Potilailla, jotka ottavat 300 mg allopurinolia päivässä, plasman oksipurinolipitoisuudet ovat 5–10 mg/l.

Oksipurinoli erittyy muuttumattomana virtsaan, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä koska se imeytyy takaisin munuaisten tubuluksissa. Eliminaation puoliintumisaika on raportoitu 13,6–29 tunniksi. Näiden arvojen suuri ero johtuu joko eri tutkimustavoista ja/tai potilaiden kreatiinipuhdistuman eroista.

### Erityisryhmien potilaat

*Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt*

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistuma on huomattavasti hitaampaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja tästä johtuen heillä on pitkäaikaishoidossa korkeammat lääkepitoisuudet plasmassa.

Potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli 10 – 20 ml/min, oksipurinolipitoisuudet olivat noin 30 mg/l pitkäaikaisen allopurinolihoiton jälkeen (annos 300 mg/vrk). Tämä vastaa suunnilleen pitoisuutta, joka saavutettaisiin annoksella 600 mg/vrk potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Tästä syystä Zyloric-annosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

### *Vanhukset*

Farmakokinetiikka vanhuksilla: Allopurinolin kinetiikka ei todennäköisesti ole vanhuksilla erilainen kuin muilla aikuisilla, ellei munuaisten toiminnassa ole häiriötä (ks. kohta 5.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*).

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

#### Teratogeenisuus

Eräässä tutkimuksessa hiirillä, jotka saivat intraperitoneaalisia annoksia 50 tai 100 mg/kg vuorokaudessa 10. tai 13. tiineyspäivänä, tiineys johti sikiön epämuodostumaan. Samanlaisessa tutkimuksessa rotilla, jotka saivat 120 mg/kg vuorokaudessa tiineyspäivänä 12 kuitenkin epämuodostumia ei todettu. Tutkimuksissa, joissa annettiin suuria annoksia allopurinolia (hiirille jopa 100 mg/kg/vrk, rotille jopa 200 mg/kg/vrk ja kaneille jopa 150 mg/kg/vrk) raskauspäivien 8–16 aikana, ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

*In vitro* -tutkimus, jossa tutkittiin hiiren sikiön sylkirauhasia viljelmässä embryotoksisuuden toteamiseksi, osoitti, ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta aiheuttamatta myös maternaalista toksisuutta.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti 50 / 150 mg, maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto-aika**

5 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

100 mg ja 300 mg: 100 tabletin PVC/Al-läpipainopakkaus.

#### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisohjeita.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irlanti

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

100 mg: 4100, 300 mg: 7399

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

100 mg: 21.9.1966/19.4.1999/12.1.2005

300 mg: 20.4.77 / 19.4.99/12.1.2005

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.03.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

ZYLORIC 100 mg tablett

ZYLORIC 300 mg tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 100 mg eller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Zyloric 100 mg: varje tablett innehåller även 50 mg laktosmonohydrat som hjälpämne.

Zyloric 300 mg: varje tablett innehåller även 150 mg laktosmonohydrat som hjälpämne.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

100 mg: vit eller ljus tablett med brytskåra, Ø 7,8 mm, märkning Z1 på ena sidan.

300 mg: vit eller ljus tablett med brytskåra, Ø 11 mm, kod Z3 på ena sidan.

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Gikt.

Profylax och behandling av urinstenar innehållande kalciumoxalat eller kalciumfosfat i en patientgrupp med hyperurikemi och/eller hyperurikosuri.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

I början av behandlingen, när urinsyrabalansen mellan serum och vävnader förändras, kan Zyloric orsaka akuta giktanfall. För att förhindra detta rekommenderas profylax med något effektivt antiinflammatoriskt läkemedel i ungefär en månad. Giktanfall kan också uppstå vid abrupt utsättning av urikosurisk läkemedelsbehandling. Vid övergång till behandling med Zyloric ska den tidigare urikosuriska behandlingen fortsätta med en halv dos i två veckor. Kombinationsbehandling är dock inte kontraindicerad och kan ge optimal kontroll av urinsyranivåerna i serum hos vissa patienter.

## *Vuxna*

Allopurinol ska introduceras i låga doser, t.ex. 100 mg/dag för att minska risken för biverkningar och dosen ska endast ökas om serum-urat-responsen är otillräcklig. Särskild försiktighet ska iakttas vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 *Patienter med nedsatt njurfunktion* och avsnitt 4.4).

Följande dosering rekommenderas:

I lindriga fall 100–200 mg dagligen; i måttliga fall 300–600 mg dagligen. I svåra fall kan 700–900 mg dagligen behövas. Detta motsvarar 2–10 mg/kg/dag beroende på svårighetsgrad.

## *Pediatrik population*

*Barn under 15 år:* 10–20 mg/kg eller 100–400 mg per dag. Användning för barn indiceras sällan, förutom vid maligna tillstånd (särskilt leukemi) och vissa enzymrubbningar såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Normala nivåer av urinsyra i serum uppnås vanligen inom 1–3 veckor.

## *Äldre patienter*

Hos äldre patienter ska den lägsta dosen som krävs för att bibehålla normala nivåer av urat i serum och urin användas. Speciell hänsyn ska tas till de instruktioner som anges i avsnitt 4.2 *Patienter med nedsatt njurfunktion* och avsnitt 4.4.

## *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Eftersom allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna, kan nedsatt njurfunktion leda till ackumulering av läkemedlet och/eller dess metaboliter med påföljd att halveringstiden ökar. Dosen av Zyloric måste således minskas i dessa fall. Behandlingen med Zyloric ska inledas med doser om högst 100 mg per dag. Dosen ska endast ökas om effekten på uratnivåerna i urin och/eller serum är otillräcklig. Vid kraftigt nedsatt njurfunktion kan det vara nödvändigt att ge mindre än 100 mg dagligen eller att förlänga doseringsintervallet, dvs. att ge 100 mg med längre intervall än ett dygn.

En doseringsskala baserad på kreatininclearance är inte motiverad eftersom låga clearancevärden inte kan mätas exakt.

Om övervakning av koncentrationerna av oxipurinol i plasma är möjlig ska målet vara en nivå under 100 mikromol/l (15,2 mikrog/ml).

## *Dialyspatienter*

Allopurinol och dess metaboliter avlägsnas under dialysbehandling.

Om dialys erfordras två till tre gånger per vecka ska en alternativ dosering övervägas med 300–400 mg Zyloric efter varje dialys. Ingen dos ska ges mellan dialysbehandlingarna.

## *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Lägre doser ska användas till patienter med nedsatt leverfunktion. Leverfunktionen ska kontrolleras regelbundet i början av behandlingen.

## *Behandling av neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom och andra tillstånd med hög uratproduktion*

Det rekommenderas att hyperurikemin och/eller hyperurikosurin korrigeras med Zyloric innan behandling med cytostatika påbörjas. Det är viktigt att säkerställa adekvat hydrering för att upprätthålla optimal diures samt att alkalisera urinen för att öka lösligheten av urat/urinsyra.

Doseringen av Zyloric bör vara i det lägre intervallet av det rekommenderade doseringsschemat. Om njurfunktionen har äventyrats av nefropati eller annan patologi ska instruktionerna i avsnitt 4.2. *Patienter med nedsatt njurfunktion* följas. Dessa åtgärder kan minska risken för att utfällning av xantin och/eller oxipurinol komplicerar den kliniska situationen. Se även Interaktioner och Biverkningar.

### *Uppföljning*

Dosen ska justeras med lämpliga intervall genom kontroll av uratkoncentrationerna i serum och urat-/urinsyranivåerna i urin.

### Administreringssätt

Det rekommenderas att Zyloric tas tillsammans med ett glas vatten och efter en måltid för att undvika matsmältningsbesvär. Om den dagliga dosen är högre än 300 mg och matsmältningsbesvär uppträder, kan dosen behöva delas upp. Normala nivåer av urinsyra i serum uppnås vanligen inom 1–3 veckor.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Behandlingen med Zyloric ska avbrytas omedelbart hos patienter som får hudutslag eller andra symtom som tyder på överkänslighet, eftersom fortsatt behandling kan orsaka allvarligare överkänslighetsreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) (se avsnitt 4.8).

Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan yttra sig på många olika sätt, bland annat som makulopapulöst utslag, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) och SJS/TEN. Om något av ovanstående syndrom diagnostiseras kliniskt när som helst under behandlingen, ska allopurinol omedelbart sättas ut. Allopurinol ska inte återinsättas hos patienter med överkänslighetssyndrom (DRESS) eller SJS/TEN mot allopurinol. Kortikosteroider kan vara användbara vid behandling av kutana överkänslighetsreaktioner.

### HLA-B\*5801-allel

HLA-B\*5801-allelen har visat sig vara förknippad med risk för att utveckla allopurinolrelaterad överkänslighetsreaktion och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B\*5801-allelen varierar stort mellan olika etniska grupper och är upp till 20 % hos den han-kinesiska populationen, 8–15 % hos thailändare, cirka 12 % hos koreaner och 1–2 % hos personer av japansk eller europeisk härkomst.

Screening för HLA-B\*5801 ska övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B\*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med

han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst ska 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) ska allopurinol inte startas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och fördelarna anses överstiga risken. Extra vaksamhet för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten ska informeras om att det är nödvändigt att avbryta behandlingen omedelbart vid första tecknet på symtom.

Allopurinolbehandling ska inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har upphört helt, eftersom nya anfall kan utlösas. SJS/TEN kan fortfarande inträffa hos patienter som visat sig vara negativa för HLA-B\*5801, oavsett etniskt ursprung.

#### Nedsatt njur- eller leverfunktion

Lägre doser ska användas till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Patienter med hypertoni eller hjärtsvikt som behandlas med t.ex. diuretika eller ACE-hämmare, kan ha en viss grad av samtidig njurfunktionsnedsättning och allopurinol ska därför användas med försiktighet till dessa patienter.

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

#### 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

Allopurinolbehandling ska inte påbörjas förrän den akuta giktattacken har upphört helt, eftersom nya anfall kan utlösas.

Patienter med gikt ska inte använda läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra mot feber eller värk. Liksom med urikosuriska läkemedel, kan ett anfall av akut giktartrit utlösas under det tidiga skedet av behandling med allopurinol. Profylax med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel eller kolkicin under några månader rekommenderas därför. Litteraturen ska konsulteras för information om lämplig dosering samt försiktighetsåtgärder och varningar.

Om akuta anfall uppkommer hos patienter som får allopurinol ska behandlingen fortsätta med samma dosering samtidigt som det akuta anfallet behandlas med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel.

#### Ackumulering av xantin

Vid tillstånd med kraftigt ökad uratbildningshastighet (t.ex. malign sjukdom och dess behandling, Lesch-Nyhans syndrom) kan den absoluta koncentrationen av xantin i urinen i sällsynta fall öka tillräckligt för att ackumulering ska ske i urinvägarna. Denna risk kan minskas genom adekvat vätsketillförsel, vilket gör att urinen späds ut optimalt.

#### Impaktion av njurstenar som innehåller urinsyra

Adekvat behandling med allopurinol leder till upplösning av stora njurbäckenstenar av urinsyra, vilket eventuellt kan leda till att delar av dessa stenar förpackas i uretären.

### Sköldkörtelsjukdomar

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

### Laktos

Detta läkemedel innehåller laktosmonohydrat. 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. Allopurinol ökar effekten av merkaptopurin och azatioprin (Imurel). Om dessa läkemedel ges tillsammans med allopurinol ska dosen av både merkaptopurin och azatioprin reduceras till 25 % av den vanliga dosen.

### Kumarinantikoagulantia

Det har rapporterats att allopurinol förlänger halveringstiden för warfarin och dikumarol. Den kliniska betydelsen har ännu inte fastställts, men detta ska beaktas när antikoagulantia ges samtidigt med Zyloric. Alla patienter som behandlas med antikoagulantia ska därför följas upp noggrant.

### Vidarabin (adeninarabinosid)

Allopurinol förlänger vidarabins halveringstid. Om dessa två läkemedel används samtidigt krävs särskild övervakning för att upptäcka eventuella toxiska effekter.

### Salicylater och urikosuriska ämnen

Oxipurinol är den viktigaste metaboliten av allopurinol och är i sig terapeutiskt aktiv. Den utsöndras via njurarna via samma väg som urat. Urikosuriska läkemedel såsom probenecid eller höga doser av salicylater kan påskynda utsöndringen av oxipurinol. Detta kan minska den terapeutiska effekten av allopurinol, men betydelsen av detta måste bedömas från fall till 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.

### Fenytoin

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

### Ciklosporin

Koncentrationen av ciklosporin i plasma kan öka vid samtidig administrering med allopurinol. Risken för ökad ciklosporintoxicitet ska därför beaktas vid samtidig administrering.

### 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

Administrering av ampicillin eller amoxicillin till patienter som behandlas med allopurinol ökar risken för hudutslag. Orsaken till det rapporterade sambandet har inte fastställts. Ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin rekommenderas dock hos patienter som får allopurinol, om tillgängligt.

### Cytostatika

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

Blodvärdena ska därför övervakas regelbundet hos dessa patienter.

### Didanosin

Hos friska frivilliga och HIV-patienter som erhöll didanosin fördubblades  $C_{max}$  och AUC-värdena för didanosin vid samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen) utan någon effekt på 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 allopurinol tas samtidigt med aluminiumhydroxid kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst tre timmar mellan intag av dessa läkemedel.

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

### Graviditet

Det finns inte tillräckliga belegg för att Zyloric är säkert under graviditet, även om det har använts i stor utsträckning i flera år utan uppenbara negativa konsekvenser (se avsnitt 5.3). Zyloric ska endast användas vid graviditet om det inte finns något säkrare alternativ och när sjukdomen i sig innebär risker för modern eller fostret.

## Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Fyra timmar efter intag av en dos på 300 mg allopurinol uppmättes 126 mikromol oxipurinol, 4,4 mikromol allopurinol och 5,6 mikromol allopurinolribosid per liter bröstmjolk. Det finns dock ingen information om potentiella risker av dessa metaboliter för barnet. Användning av allopurinol rekommenderas inte under amning.

## Fertilitet

Det finns inga tillgängliga uppgifter.

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

Eftersom trötthet, 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**

För detta läkemedel saknas modern dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning av biverkningsfrekvenser. Biverkningsfrekvenserna kan variera beroende på dos och samtidig administrering av andra läkemedel.

Frekvenserna som presenteras nedan är uppskattningar: För de flesta biverkningarna finns inga lämpliga data tillgängliga för att beräkna frekvensen. Baserat på övervakning efter marknadsintroduktion uppskattas biverkningarna vara mycket sällsynta eller sällsynta.

Biverkningsfrekvenserna presenteras enligt följande indelning:

mycket vanliga	$\geq 1/10$
vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
mindre vanliga	$\geq 1/1000, < 1/100$
sällsynta	$\geq 1/10\ 000, < 1/1000$
mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$

Biverkningar i samband med användning av allopurinol är totalt sett sällsynta och oftast lindriga. Frekvensen är högre hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

#### **Biverkningstabell**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkel
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos <sup>1</sup> Aplastisk anemi <sup>1</sup> Trombocytopeni <sup>1</sup>
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet <sup>2</sup>
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom <sup>3</sup> Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus Hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Koma Paralys Ataxi Perifer neuropati Parestesi Sömlöshet Huvudvärk Dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt Försämring av synen Makulopati
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Vertigo
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Illamående <sup>4</sup> Kräkningar <sup>4</sup> Diarré
	Mycket sällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändring av tarmens funktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala resultat i leverfunktionstester <sup>5</sup>
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levermekros och granulomatös hepatit) <sup>5</sup>
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys <sup>6</sup>
	Mycket sällsynta	Angioödem <sup>7</sup> Erythema fixum Läkemedelsinducerad alopeci Färgförändringar i håret
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Erekttil dysfunktion Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem Illamående Asteni Pyrex <sup>8</sup>
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt tyreotropin i blodet <sup>9</sup>

1. I mycket sällsynta fall har rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi tagits emot, framför allt hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket bekräftar behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp.
2. En fördröjd överkänslighetsreaktion som involverar flera organ (kallas överkänslighetsyndrom eller DRESS) med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionsvärden och försvinnande av gallgångar (förstöring och bortfall av intrahepatiska gallgångar) i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, bukspottkörteln, myokardium och tjocktarmen). Om sådana reaktioner uppkommer när som helst under behandlingen ska Zyloric omedelbart sättas ut

permanent. Återintroduktion ska inte ske till patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara till hjälp vid behandling av kutana överkänslighetsreaktioner. När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppstått har njur- och/eller leverstörningar vanligtvis förekommit och i synnerhet när utfallet varit dödligt.

3. Efter biopsi av generell lymfadenopati har i mycket sällsynta fall angioimmunoblastisk lymfadenopati beskrivits. Denna har förefallit normaliseras efter utsättning av Zyloric.
4. Eventuellt illamående och kräkningar kan förhindras genom att ta Zyloric efter en måltid.
5. Leverdysfunktion har rapporterats utan särskilda tecken på en mer generell överkänslighetsreaktion.
6. Hudreaktioner är de vanligaste biverkningarna och kan uppträda när som helst under behandlingen. Dessa inkluderar klåda, makulopapulösa utslag och ibland fjällning eller purpura och i sällsynta fall Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN).  
Allopurinol ska sättas ut **omedelbart** om sådana reaktioner uppträder. Risken för SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner 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 behandlingen med Zyloric avbrytas permanent, eftersom fortsatt behandling kan orsaka allvarligare överkänslighetsreaktioner.  
Om SJS/TEN eller andra överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas får allopurinol INTE återinsättas på grund av risken för en allvarlig eller till och med dödlig reaktion. Den kliniska diagnosen SJS/TEN eller andra överkänslighetsreaktioner utgör beslutsunderlaget.
7. Angioödem har rapporterats förekomma både med och utan en mer generell överkänslighetsreaktion mot allopurinol.
8. Feber har rapporterats förekomma både med och utan en mer generell överkänslighetsreaktion mot allopurinol.
9. Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterats någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller TSH-nivåer som tytt på subklinisk hypotyroidism.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Tecken och symtom

Intag av upp till 22,5 g allopurinol utan biverkningar har rapporterats. Hos en patient som fått 20 g allopurinol rapporterades symtom såsom illamående och kräkningar, diarré och yrsel. Patienten återhämtade sig med hjälp av vanliga stödåtgärder.

### Behandling

Absorption av stora mängder allopurinol kan leda till betydande hämning av xantinoxidasaktiviteten. Detta bör inte ha några skadliga effekter förutom vid samtidigt intag av 6-merkaptopurin och/eller azatioprin.

Tillräcklig hydrering för att upprätthålla diures möjliggör utsöndring av allopurinol och dess metaboliter. Vid behov kan dialys användas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som hämmar produktionen av urinsyra **ATC-kod: M04AA01**

#### Verkningsmekanism

Enzymet xantinoxidas katalyserar omvandlingen av hypoxantin till xantin och xantin till urinsyra. Allopurinol hämmar xantinoxidas och sänker urinsyranivån via minskad uratbildning. 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 hämningen av purinkatabolismen hämmas *de novo*-biosyntesen av purin via en återkopplingshämmning av hypoxantinguaninfosforibosyltransferas hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Allopurinol är aktivt när det ges peroralt och absorberas snabbt från övre delen av magtarmkanalen. Allopurinol har påvisats i blodet 30–60 minuter efter administrering. Den uppskattade biotillgängligheten är 67–90 %. Maximala plasmakoncentrationer av allopurinol uppnås i allmänhet ungefär 1,5 timmar efter oral administrering, men koncentrationerna sjunker snabbt och är knappt påvisbara efter 6 timmar. Maximala plasmakoncentrationer av oxipurinol uppnås i allmänhet 3–5 timmar efter administrering av allopurinol och sjunker betydligt långsammare än för allopurinol.

#### Distribution

Allopurinol binder i begränsad utsträckning till plasmaproteiner och därför förmodas inte variationer i proteinbindning förändra clearance signifikant. Distributionsvolymen av allopurinol är cirka 1,6 liter/kg, vilket tyder på omfattande distribution till vävnader. 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 högst.

## Metabolism

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

## Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via feces. Eliminering av allopurinol sker främst via metabolisk omvandling till oxipurinol. Mindre än 10 % utsöndras i urinen i oförändrad form. Allopurinol har en halveringstid i plasma på cirka 0,5–1,5 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol men oxipurinols halveringstid i plasma är mycket längre. Den uppskattade halveringstiden är mellan 13 och 30 timmar. En enkeldos av Zyloric är därför tillräcklig för att hämma xantinoxidas i 24 timmar. Patienter med normal njurfunktion ackumulerar gradvis oxipurinol tills en steady state-koncentration av oxipurinol nås i plasma. Patienter som tar 300 mg allopurinol om dagen har en koncentration av oxipurinol i plasma på 5–10 mg/liter.

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

## Särskilda patientgrupper

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Clearance för allopurinol och oxipurinol är signifikant reducerad hos patienter med försämrad njurfunktion vilket leder till högre plasmanivåer vid långvarig behandling.

Patienter med en kreatininclearance mellan 10 och 20 ml/min hade plasmakoncentrationer av oxipurinol på cirka 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. Det är därför nödvändigt att minska dosen av Zyloric till patienter med nedsatt njurfunktion.

### *Äldre*

Farmakokinetik hos äldre: Allopurinols kinetik förväntas inte förändras hos äldre förutom vid försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2 *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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 veckor.

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 mutagen.

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 resulterade i abnormiteter hos fostren. I en likartad studie på råttor med 120 mg/kg på dag 12 av dräktigheten observerades emellertid inga abnormiteter. I studier med höga doser allopurinol (hos möss upp till 100 mg/kg/dag, hos råttor upp till 200 mg/kg/dag och hos kaniner upp till 150 mg/kg/dag) under dag 8 till 16 av dräktigheten observerades 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 50/150 mg, majsstärkelse, povidon, magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 mg och 300 mg: Blisterförpackning av PVC/Al med 100 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

Aspen Pharma Trading Limited  
3016 Lake Drive  
Citywest Business Campus  
Dublin 24, Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

100 mg: 4100, 300 mg 7399

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

100 mg: 21.9.1966/19.4.1999/12.1.2005

300 mg: 20.4.77/19.4.99/12.1.2005

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.03.2023