

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Allopurinol Medical Valley 100 mg tabletter

Allopurinol Medical Valley 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Allopurinol Medical Valley 100 mg tablett innehåller 100 mg allopurinol.

Varje Allopurinol Medical Valley 300 mg tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje 100 mg tablett innehåller 52,067 mg laktosmonohydrat.

Varje 300 mg tablett innehåller 156,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Allopurinol Medical Valley 100 mg är vita till benvita, cirka 7,5 mm, runda, bikonvexa, odragerade tabletter, märkta med "AL" och "100" åtskilda av en brytskåra på ena sidan och släta på andra sidan.

Allopurinol Medical Valley 300 mg är vita till benvita, cirka 11 mm, runda, bikonvexa, odragerade tabletter, märkta med "AL" och "300" åtskilda av en brytskåra på ena sidan och släta på andra 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

Allopurinol Medical Valley 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 enzymrubbningar som leder till överproduktion av urat, som till exempel involverar:
 - Hypoxantinguaninfosforibosyltransferas, däribland Lesch-Nyhans syndrom
 - Glukos-6-fosfatas, däribland glykogenupplagringssjukdom
 - Fosforibosylpyrofosfatsyntetas
 - Fosforibosylpyrofosfatamidotransferas
 - Adeninfosforibosyltransferas.

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

Allopurinol Medical Valley 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 administreringssätt

Dosering

Vuxna

Allopurinol Medical Valley bör sättas in i låg dosering, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och endast ökas om serumuratsvaret är otillfredsställande. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är dålig (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 som aldrig är högre än 300 mg. Om dosering baserad på mg/kg kroppsvikt krävs ska 2 till 10 mg/kg kroppsvikt/dag användas. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

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:

Kreatininclearance (normalvärde 60 till 120 ml/min)	Dosering vid nedsatt njurfunktion
> 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 oxipurinolnivåerna håller sig under 100 mikromol/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 Medical Valley 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.

Administreringssätt

Allopurinol Medical Valley 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 Medical Valley bör användas med försiktighet för denna grupp.

Det är rekommenderat att korrigera befintlig hyperurikemi och/eller hyperurikosuri med Allopurinol Medical Valley 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

Behandling med Allopurinol Medical Valley 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.

När Allopurinol Medical Valley används för att ersätta urinsyrasänkande medel kan förvärring av giktattacker undvikas om det urinsyrasänkande medlet som används sätts ut gradvis under en period av cirka en månad efter att behandling med Allopurinol Medical Valley påbörjats i vanlig dos.

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.

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

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 ($> 5,5$ mikroIE/ml) har observerats hos patienter på långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen förlängningsstudie. Försiktighet krävs när Allopurinol Medical Valley används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

6-merkaptopurin och azatioprin

Azatioprin metaboliseras till 6-merkaptopurin, som inaktiveras genom xantinoxidas verkan. När 6-merkaptopurin eller azatioprin administreras samtidigt med allopurinol, en xantinoxidashämmare, kommer hämningen av xantinoxidas att förlänga deras verkan. 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 rådås 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. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin och alkylhalogenider) förekommer blod dyskrasier 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 enskild 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/l allopurinol och 53,7 mg/l oxipurinol har påvisats i bröstmjolk hos kvinnor som tagit 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.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller att avbryta/avstå från behandling med Allopurinol Medical Valley efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

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 Medical Valley 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 Medical Valley 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 Sammanställning 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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Erytroblastopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ³
		Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus
		Hyperlipidemi
Psykiatriska tillstånd	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
		Stearorré
		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

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkningar
		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 purpurauslag 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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet

10 g till vuxen gav måttlig intoxikation medan 22,5 g till 15 åring efter tidig ventrikeltömning ej gav några symtom.

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. För andra tänkbara symtom, se avsnitt 4.8 Biverkningar. Kristallutfällning i urinvägarna är tänkbar.

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. Om befogat ventrikeltömning, kol. Eventuellt alkalisering av urinen till pH 7. Symtomatisk behandling.

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 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 mikrogram/ml och *in vivo* vid doser på upp till 600 mg/dag för en genomsnittlig period på 40 månader.

Allopurinol bildar inga nitrosoföreningar *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

Majsstärkelse

Natriumstärkelseglykolat typ A

Povidon K30 (E1201)

Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

9 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Allopurinol Medical Valley 100 mg och 300 mg är förpackade i blister av genomskinlig PVDC-överdraget PVC/aluminium som har förpackats i en ytterkartong. Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

Allopurinol Medical Valley 100 mg och 300 mg tillhandahålls också i burk av HDPE med skruvlock och försegling av polypropen. Förpackningsstorlekar: 100, 105, 125, 200 (för dosdispensering), 250

(för dosdispensering), 500 tabletter (för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 66971
300 mg: 66972

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2026-03-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-03-12