

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Orion 100 mg tabletter

Allopurinol Orion 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Allopurinol Orion tablett innehåller 100 mg eller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 100 mg tablett innehåller 48,2 mg laktos (som monohydrat).

Varje 300 mg tablett innehåller 145,9 mg laktos (som monohydrat) och 2,6 mg av färgämnet para-orange (azofärgämne).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tabletter

Allopurinol Orion 100 mg tabletter är vita till benvita färgade, ca 7,5 mm, runda, bikonvexa, odragerade tabletter präglade med "AL" och "100" åtskilda av en skåra på ena sidan och släta på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Endast Alluporinol Orion 100 mg tabletter:

Barn och ungdomar

- sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.
- urinsyraneuropati under behandling av leukemi.
- ärftliga enzymbristsjukdomar, Lesch-Nyhan-syndromet (partiell eller total hypoxanthin-guanin-fosforibosyltransferas-brist) och adeninfosforibosyltransferas-brist.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Dosering

Vuxna

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

2–10 mg/kg kroppsvikt/dag eller 100–200 mg dagligen vid milda besvär, 300–600 mg dagligen vid måttliga besvär, eller 700–900 mg dagligen vid allvarliga besvär. Allopurinol bör introduceras i låga doser, t.ex. 100 mg/dag för att minska risken för biverkningar och dosen bör endast ökas om serumurat-responsen inte är tillräcklig. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är nedsatt (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

Pediatrisk population

Endast Allopurinol Orion 100 mg tabletter:

Barn (upp till 15 år):

10–20 mg/kg kroppsvikt/dag upp till maximalt 400 mg dagligen, gett som 3 delade doser.

Användning hos barn är sällan indicerat förutom vid elakartade tillstånd, särskilt vid leukemi och vissa enzymsjukdomar, t.ex. Lesch–Nyhans syndrom.

Endast Allopurinol Orion 300 mg tabletter:

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

Äldre

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Dosrekommendationer vid dialys

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

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

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

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

Råd för övervakning

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Nedsatt njur- och leverfunktion

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*HLA-B*5801-allelen*

HLA-B*5801-allelen har visats ha samband med risk för utveckling av allopurinolrelaterade överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Förekomsten av HLA-B*5801-allelen varierar kraftigt mellan olika etniska grupper: upp till 20 % i den hankinesiska befolkningen, 8–15 % hos thailändare, ca 12 % i den koreanska befolkningen och 1–2 % bland individer med japanskt eller europeiskt ursprung. Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst bör fördelarna nog utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper.

Om det är känt att patienten är bärare av HLA-B*5801 (särskilt personer av han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och fördelarna anses vara större än riskerna. Skärpt vaksamhet ska iakttas för tecken på överkänslighetsreaktioner eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att omedelbart avbryta behandlingen vid första tecknet på sådana symtom.

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

Sköldkörtelsjukdomar

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

Hjälpämnen

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

Allopurinol Orion 300 mg tabletter innehåller para-orange (azofärgämne) som kan ge allergiska reaktioner.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

6-merkaptopurin och azatioprin: 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 rådas att rapportera eventuella tecken eller symtom på benmärgssuppression (oförklarliga blåmärken eller blödningar, halsont, feber).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diuretika: En interaktion mellan allopurinol och furosemid som resulterar i ökade koncentrationer av serumurat och plasmaoxipurinol har rapporterats.

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

Aluminiumhydroxid: Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Incidensen av biverkningar är högre vid njur- och/eller leversjukdom.

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer				Furunkulos	
Blodet och lymfsystemet				Agranulocytos ¹ , aplastisk anemi ¹ , trombocytopeni ¹ , leukopeni, leukocytos, eosinofili och ren erytrocytaplasi	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner ²		Angioimmuno-blastisk lymfadenopati, anafylaktisk reaktion	
Metabolism och nutrition				Diabetes mellitus, hyperlipidemi	
Psykiatriska tillstånd				Depression	
Centrala och perifera nervsystemet				Koma, paralys, ataxi, neuropati, parestesi, sommolens, huvudvärk, smakförändring	Aseptisk meningit
Ögon				Katarakt, synstörningar, makula-förändringar	
Öron och balansorgan				Svindel	
Hjärtat				Angina, bradykardi	
Blodkärll				Hypertoni	
Magtarmkanalen		Kräkningar, illamående ³ , diarré		Återkommande hematemes, steatorré, stomatit, förändrad avföringsvana	
Lever och gallvägar		Asymtomatisk ökning av leverfunktionstester	Hepatit (inklusive hepatisk nekros och granulomatös hepatit) ⁴		
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag ⁵		Stevens–Johnsons syndrom (SJS)/toxisk epidermal	Angioödem ⁷ , huderuption, alopeci, missfärgat hår	Lichenoida läkemedelsreaktioner

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			nekrolys (TEN) ⁶		
Muskulo-skeletala systemet och bindväv				Muskelsmärta	
Njurar och urinvägar			Urolitiasis	Hematuri, azotemi/uremi	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Manlig infertilitet, erektil dysfunktion, gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				Ödem, allmän sjukdomskänsla, asteni, feber ⁸	
Undersökningar	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁹				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterat någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller TSH-nivåer som tytt på subklinisk 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 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

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

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

Farmakokinetik hos patienter med nedsatt njurfunktion

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

Farmakokinetik hos äldre patienter

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Teratogenicitet

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten resulterade i abnormaliteter hos fostren. I en liknande studie på råttor som fick

120 mg/kg/dag på dag 12 av dräktigheten observerades emellertid inga abnormaliteter. Omfattande studier med höga doser av peroralt allopurinol hos möss upp till 100 mg/kg/dag, råttor upp till 200 mg/kg/dag och kaniner upp till 150 mg/kg/dag under dag 8 till 16 av dräktigheten, visade inga teratogena effekter.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Natriumstärkelseglykolat
Stearinsyra

Para-orange (E110)*

*Endast i Allopurinol Orion 300 mg tabletter

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Allopurinol Orion 100 mg tabletter: PVDC/PVC/Aluminiumblister med 50 och 100 tabletter.
Allopurinol Orion 300 mg tabletter: PVDC/PVC/Aluminiumblister med 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1

FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50456 (100 mg)

50457 (300 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-01-22/2019-12-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-03-07