

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter

Varje tablett innehåller 100 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 35 mg laktos (som monohydrat).

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

Varje tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje tablett innehåller 106 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter

Vita till benvita, skårade, flata cylindriska tabletter märkta med "I" och "56" på vardera sidan om brytskåran på den ena sidan av tabletten och släta på andra sidan. Diameter: ca 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

Vita till benvita, skårade, flata cylindriska tabletter märkta med "I" och "57" på vardera sidan om brytskåran på den ena sidan av tabletten och släta på andra sidan. Diameter: ca 11 mm.

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

Vuxna

- Alla former av hyperurikemi som inte kan kontrolleras med diet, inklusive sekundär hyperurikemi av varierande ursprung och kliniska komplikationer av hyperurikemiska tillstånd, särskilt manifest gikt, uratnefropati och för upplösning och prevention av njursten.

- Hantering av återkommande blandade kalciumoxalatstenar vid samtidig hyperurikemi när åtgärder som rör vätska, kost och liknande har misslyckats.

Barn och ungdomar

- Sekundär hyperurikemi av varierande ursprung.
- Urinsyraneuropati 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 Sandoz bör sättas in i låg dos, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och dosen endast ökas om serumuratsväret är otillfredsställande. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är dålig (se *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

Om dosering baserad på mg/kg kroppsvikt krävs ska 2 till 10 mg/kg kroppsvikt/dag användas.

Pediatrisk population

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter: *pediatrisk population* ≥ 15 kg kroppsvikt.
 Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter: *pediatrisk population* ≥ 45 kg kroppsvikt.

Barn under 15 år: 10 till 20 mg/kg kroppsvikt/dag upp till högst 400 mg dagligen givet som 3 uppdelade doser.

Användning hos barn är sällan indicerad, förutom vid elakartade tillstånd (särskilt vid leukemi) och vissa enzymopatier såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Äldre

I avsaknad av specifika data bör den lägsta dosen med tillfredsställande uratsänkning användas. Särskild uppmärksamhet bör ägnas råd i *Nedsatt njurfunktion* och i 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 dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion:

Kreatininclearance	Daglig dos
> 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

Vid kraftigt nedsatt njurfunktion kan det vara tillrådligt att använda mindre än 100 mg per dag eller att använda enkeldoser på 100 mg med längre intervaller än en dag.

Om det finns faciliteter för att övervaka oxipurinolkoncentrationen i plasma bör dosen justeras så att oxipurinolvåerna håller sig under 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Det är tillrådligt att korrigera befintlig hyperurikemi och/eller hyperurikosuri med Allopurinol Sandoz 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. Doseringen av Allopurinol Sandoz bör vara i den lägre änden av det rekommenderade doseringsschemat.

Om uratnefropati eller någon annan patologi har påverkat njurfunktionen ska råden i avsnittet *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.

Råd om övervakning

Dosen bör justeras genom övervakning av uratkoncentrationen i serum och nivåerna av urat/urinsyra i urinen med lämpliga intervall.

Administreringssätt

Allopurinol Sandoz kan tas peroralt en gång dagligen efter måltid. Om den dagliga dosen överstiger 300 mg och en tydlig gastrointestinal intolerans föreligger kan en uppdelad dosering vara lämplig.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetssyndrom, SJS och 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.

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, ca 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 han-kinesisk, 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 han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas 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 stoppas omedelbart så snart symtom uppträder.

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

Kroniskt nedsatt njurfunktion

Kroniskt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider, har förknippats med ökad risk för allopurinolinducerat SJS-/TEN-syndrom och andra allvarliga överkänslighetsreaktioner.

Nedsatt lever- eller njurfunktion

Minskade doser ska användas till patienter med lever- eller njurfunktionsnedsättning. (Se avsnitt 4.2) Patienter som behandlas för hypertoni eller hjärtsvikt, exempelvis med diuretika eller ACE-hämmare, kan ha en viss samtidig nedsättning av njurfunktionen och allopurinol bör användas med försiktighet för denna grupp.

Asymtomatisk hyperurikemi anses i allmänhet inte i sig vara en indikation för användning av allopurinol. Vätske- och kostförändringar med hantering av den underliggande orsaken kan korrigera tillståndet.

Akuta giktanfall

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

Under det tidiga skedet av behandling med Allopurinol Sandoz kan, liksom med urinsyradrivande medel, 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 dosering och om varningar och försiktighet.

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

Xantinutfällning

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

Inverkan av njurstenar av urinsyra

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

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

Sköldkörtelsjukdomar

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

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

Allopurinol Sandoz innehåller laktos

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ta detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cytostatika

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

Blodvärdena bör därför monitoreras regelbundet.

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.

6-merkaptopurin och azatioprin

Azatioprin metaboliseras till 6-merkaptopurin som inaktiveras genom inverkan av xantinoxidas. När 6-merkaptopurin eller azatioprin ges 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 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 urinsyradrivande medel

Oxipurinol är den viktigaste metaboliten av allopurinol och har i sig terapeutisk aktivitet. Den utsöndras via njurarna på liknande sätt som urat. Detta innebär att läkemedel med urinsyradrivande verkan såsom probenecid eller stora doser av salicylat kan snabba 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 längre 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 människan. Teofyllinnivåerna bör övervakas hos patienter som börjar med eller får ökad dos 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.

Ciklosporin

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

Didanosin

Hos friska frivilliga och hiv-patienter 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. Samadministrering av dessa två läkemedel rekommenderas generellt inte. Om samtidig användning är oundviklig kan en minskning av didanosindosen krävas och patienterna bör övervakas noga.

Diuretika

Det har förekommit rapporter om interaktioner mellan allopurinol och furosemid som leder till ökade nivåer av serumurat och plasmaoxipurinol. Ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol har administrerats med diuretika, särskilt tiazider och i synnerhet vid nedsatt njurfunktion. Patienter måste övervakas noggrant, och dosen allopurinol kan behöva justeras baserat på resultaten av njurfunktionsproverna och patientens kliniska utveckling (se avsnitt 4.2).

Hämmare av angiotensinkonverterande enzym (ACE-hämmare)

Ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol har administrerats med ACE-hämmare, i synnerhet vid nedsatt njurfunktion. Samtidig administrering med ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för leukopeni, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Kaptopril

Vid samtidig administrering av allopurinol och kaptopril kan risken för hudreaktioner öka, särskilt vid kronisk njursvikt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns otillräckliga belägg för säkerheten av allopurinol vid graviditet hos människa. Djurstudier har visat motstridiga reproduktionstoxikologiska resultat (se avsnitt 5.3).

Allopurinol bör 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 bröstmjölk. Allopurinol rekommenderas inte under amning.

Koncentrationer på 1,4 mg/liter allopurinol och 53,7 mg/liter oxipurinol har visats i bröstmjölk från kvinnor som tar 300 mg/dag allopurinol. Det finns dock inga data för effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på barn som ammas.

Ett beslut måste fattas om huruvida amning ska avbrytas eller om behandling med allopurinol ska sättas ut/inte sättas in, med hänsyn tagen till amningens nytta för barnet och behandlingens nytta för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom biverkningar som yrsel, somnolens och ataxi har rapporterats hos patienter som får allopurinol bör patienter tillämpa försiktighet vid körning, användning av maskiner och deltagande i aktiviteter som kan innebära fara tills de är rimligt säkra på att allopurinol inte påverkar deras prestationsförmåga negativt.

4.8 Biverkningar

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

Frekvenskategorierna för biverkningarna nedan är uppskattningar: för de flesta reaktionerna finns det 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 ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

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 i närvaro av njur- och/eller leversjukdom.

Tabell 1 Biverkningar		
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 Ren erythrocytaplasi
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastisk lymfadenopati ³ , Anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus Hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression

Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Koma Paralys Ataxi Perifer neuropati Parestesi Insomni Somnolens Huvudvärk Dysgeusi
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt Synnedsättning Makulopati
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Yrsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar ⁴ Illamående ⁴ Diarré
	Mycket sällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändrad tarmfunktion
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Onormala leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolis ⁶
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁷ Läkemedelsutslag Alopeci Förändrad hårfärg
	Ingen känd frekvens	Lichenoida läkemedelsreaktioner
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Muskelsmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urolitiasis
	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Impotens 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 leverfunktionstester och VBDS (vanishing bile duct syndrome, dvs. förstöring och försvinnande 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 bör allopurinol sättas ut OMEDELBART och PERMANENT.

Återinsättning ska inte genomföras hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan hjälpa mot överkänslighetsreaktioner i huden. När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppträtt har njur- och/eller leversjukdom vanligen förelegat, i synnerhet vid dödligt utfall.

³ Angioimmunoblastisk lymfadenopati har beskrivits i mycket sällsynta fall efter biopsi av en generaliserad lymfadenopati. Den förefaller vara reversibel vid utsättning av allopurinol.

⁴ I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. Andra rapporter tyder på att denna reaktion inte är ett betydande problem och kan undvikas genom att allopurinol tas efter måltid.

⁵ Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan tydliga tecken på mer generaliserad överkänslighet.

⁶ Hudreaktioner är de vanligaste reaktionerna och kan uppträda när som helst under behandlingen. De kan vara kliande, makulopapulösa, ibland fjällande, ibland purpurautslag och i sällsynta fall exfoliativa, såsom Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN). Allopurinol ska sättas ut OMEDELBART om sådana reaktioner uppträder. Risken för förekomst av SJS och 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 milda 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 förknippad med risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Användning av genotypning som screeningverktyg för beslut om behandling med allopurinol är inte vedertagen. Om hudutslagen återkommer ska allopurinol sättas ut PERMANENT eftersom allvarligare överkänslighetsreaktioner kan inträffa (se Immunsystemet). Om SJS/TEN eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner inte kan uteslutas ska allopurinol INTE återinsättas på grund av

risk för en svår eller till och med 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 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Åtgärder

Massivt upptag av Allopurinol Sandoz kan leda till betydande hämning av xantinoxidasaktiviteten, vilket inte bör ha några ogynnsamma effekter annat än om läkemedel som tas samtidigt påverkas, särskilt 6-merkaptopurin och/eller azatioprin.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel, ämnen som hämmar produktionen av urinsyra

ATC-kod: M04AA01

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 av xantin till urinsyra. Förutom hämningen av purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, hämmas de novo-biosyntesen av purin genom återkopplingshämning 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 tas snabbt upp från övre mag-tarmkanalen. Studier har detekterat allopurinol i blodet 30–60 minuter efter dosering. Uppskattningar av biotillgängligheten varierar mellan 67 % och 90 %. Maximala plasmakoncentrationer av allopurinol uppträder generellt ca 1,5 timmar efter peroral administrering av allopurinol men faller snabbt och är knappt detekterbara efter 6 timmar. Maximala nivåer 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 för allopurinol är ca 1,6 liter/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

Ca 20 % av intagen allopurinol utsöndras i feces. Elimineringen av allopurinol sker huvudsakligen genom metabolisk omvandling till oxipurinol som katalyseras av xantinoxidas och aldehydoxidas. Mindre än 10 % oförändrat allopurinol utsöndras i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på ca 1 till 2 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. Därför upprätthålls en effektiv hämning av xantinoxidas under en 24-timmarsperiod med en daglig enkeldos 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/liter.

Eliminering

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

Farmakokinetik vid 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 nedsatt njurfunktion med kreatininclearancevärden på mellan 10 och 20 ml/min visade plasmakoncentrationer av oxipurinol på ca 30 mg/liter 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 kan en minskning av dosen krävas för patienter med nedsatt njurfunktion.

Farmakokinetik hos äldre

Kinetiken för läkemedlet förändras troligen inte annat än på grund av försämring av njurfunktionen (se Farmakokinetik vid 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 visade fosterabnormiteter men i en likartad studie på råttor med 120 mg/kg på dag 12 av dräktigheten observerades inga abnormiteter. Omfattande studier med höga perorala doser allopurinol hos möss på upp till 100 mg/kg/dag, hos råttor 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.

En *in vitro*-studie med fetala spottkörtlar från möss i odling för detektion av embryotoxicitet tydde på att allopurinol inte kan förväntas orsaka embryotoxicitet utan att även ha toxisk effekt på modern.

I djurförsök har långvarig användning av höga doser allopurinol lett till bildning av xantinutfällningar (njurstenssjukdom) som ledde till morfologiska förändringar av uremiska organ.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Allopurinol bildar inga 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.

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

Det finns inga fler icke-kliniska data som anses relevanta för den kliniska säkerheten utöver de som ingår i andra avsnitt av produktresumén.

Miljöriskbedömning

Studier av miljöriskbedömning har visat att allopurinol kan utgöra en risk för vattenmiljön (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE-burk:
Efter det första öppnandet: 6 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter

Blister: PVC/Alu
Förpackningsstorlekar 20, 30, 50, 60 och 100 tabletter
30 x 1 tabletter endosblister

Burk: HDPE-burk med barnskyddande PP-lock eller icke-barnskyddande PP-lock med induktionsförsegling.
Förpackningsstorlekar 50, 100, 105, 125, 250 och 500 tabletter

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

Blister: PVC/Alu
Förpackningsstorlekar 30, 60, 100 tabletter
30 x 1 tabletter endosblister

Burk: HDPE-burk med barnskyddande PP-lock
Förpackningsstorlekar 100, 105, 125 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 53057
300 mg: 53058

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-06-22
Datum för den senaste förnyelsen: 2021-05-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-17