

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Teva 100 mg tabletter

Allopurinol Teva 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje Allopurinol Teva tablett innehåller 100 eller 300 mg allopurinol.

Hjälpämne med känd effekt

100 mg: varje tablett innehåller laktosmonohydrat, motsvarande 57 mg laktos.

300 mg: varje tablett innehåller laktosmonohydrat, motsvarande 171 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

100 mg: Vita, runda bikonvexa tabletter med "4K14K1" inpräglad på ena sidan och brytskåra på båda sidor.

Brytskåran är endast till för att dela tablett för att underlätta nedsväljning. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser.

300 mg: Vita, runda bikonvexa tabletter med "2K12K1" inpräglad på ena sidan och brytskåra på andra sidan. Brytskåran är endast till för att dela tablett för att underlätta nedsväljning. Brytskåran är inte till för att dela tablett i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allopurinol är avsett för vuxna, barn och ungdomar

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.

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 administreringssätt

Dosering

Oral användning.

Vuxna

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 serum-urat-responsen inte är tillräcklig. Extra försiktighet bör iakttas om njurfunktionen är nedsatt (se *Doseringsrekommendationer vid njursjukdom*).

Pediatrik population (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.

Äldre

Inga särskilda doseringsrekommendationer, den lägsta dosen som ger tillräcklig uratreduktion bör användas. Se doseringsråd under *Doseringsrekommendationer vid njursjukdom* (se även avsnitt 4.4).

Doseringsrekommendationer vid njursjukdomar

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:

Kreatinin-clearance	Dosering
>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.

Dosering vid 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.

Administreringssätt

Allopurinol Teva kan tas oralt en gång om dagen. För att öka den gastrointestinala toleransen bör det tas efter en måltid. Om den dagliga dosen överstiger 300 mg och gastrointestinal intolerans är uppenbar kan det vara lämpligt med en uppdelad dosering.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen 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 Teva 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.

Allopurinol Teva bör inte förskrivas till patienter som behandlas med azatioprin eller 6-merkaptopurin om inte dosen av dessa läkemedel reduceras till en fjärdedel av den tidigare förskrivna dosen (se avsnitt 4.5).

Nedsatt lever- eller njurfunktion: Reducerade doser bör användas hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.2). Patienter som behandlas för hypertension eller hjärtinsufficiens, t.ex. med diuretika eller ACE-hämmare, kan ha en viss samtidig nedsatt njurfunktion och allopurinol bör användas med försiktighet i denna grupp.

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.

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 urinsyrastenar bör volymen producerad urin vara minst 2 l per dag och pH i urinen bör hållas i intervallet 6,4-6,8.

Överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN): Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan visa sig på många olika sätt, t.ex. som 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 ska ligga till grund för behandlingsbeslut. Om sådana reaktioner uppkommer, ska behandlingen med allopurinol omedelbart avbrytas. Allopurinol ska inte återinsättas hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara av värde vid behandling av överkänslighetsreaktioner med hudsymtom (se avsnitt 4.8: Immunsystemet och Hud och subkutan vävnad).

Kroniskt nedsatt njurfunktion

Kroniskt nedsatt njurfunktion och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider, kan öka risken att utveckla överkänslighetsreaktioner, inklusive SJS/TEN, i samband med användning av allopurinol. Skärpt vaksamhet ska iakttas för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att omedelbart och permanent avsluta behandlingen vid första tecknet på sådana symtom (se avsnitt 4.8).

*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 patienten är 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 fördelarna anses överväga riskerna. Skärpt vaksamhet ska iakttas för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att avbryta behandlingen vid första tecknet på sådana symtom (se avsnitt 4.8).

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

Sköldkörtelsjukdomar

Förhöjda TSH-värden ($>5,5 \mu\text{IE/ml}$) 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.

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 natrium (23 mg) 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. Dosjustering av klorpropamid kan vara nödvändigt under behandling med allopurinol.

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. Teofyllin-nivåerna 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. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier 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.

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): Risken för hudreaktioner kan öka vid samtidig administrering av allopurinol och ACE-hämmare, särskilt vid fall av kronisk njursvikt.

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. Koncentrationer på 1,4 mg/l allopurinol och 53,7 mg/l oxipurinol har påvisats hos kvinnor som tagit 300 mg allopurinol/dag. Det finns dock inga data angående effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på det ammade barnet. Allopurinol rekommenderas inte under amning.

Ett beslut måste fattas om huruvida man bör avbryta amningen eller avbryta/avstå från allopurinol-behandlingen, där hänsyn bör tas till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen för kvinnan.

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 iaktta 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 (≥ 10)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

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

Lista med biverkningar i tabellform

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos ¹ Trombocytopeni ¹ Aplastisk anemi ¹ Leukopeni Leukocytos Eosinofili Erytroblastopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighetsreaktioner 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 Somnolens Huvudvärk Smakförändring
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt Synstörningar Makulaförändringar
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Yrsel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Epigastrisk smärta Kräkningar ⁴ Illamående ⁴ Diarré
	Mycket sällsynta	Återkommande hematemes Steatorré Stomatit Förändrad avföringsvana

Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Asymtomatisk ökning av leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive hepatisk nekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Steven-Johnsons syndrom (SJS)/Toxisk epidermal nekrolys (TEN) ⁶
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁷ Hudruption Alopeci Missfärgat hår
	Ingen känd frekvens	Lichenoida läkemedelsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Muskelsmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Urolitiasis
	Mycket sällsynta	Hematuri Uremi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Erektill dysfunktion Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem Allmän sjukdomskänsla Asteni Feber ⁸
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁹

¹I mycket sällsynta fall har rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi tagits emot, framför allt hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet på denna patientgrupp.

²Allvarliga 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 krampfall.

Mycket sällsynta fall av anafylaktisk chock har rapporterats. Om sådana reaktioner uppkommer, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska allopurinol-behandlingen avslutas *omedelbart och permanent*.

Kortikosteroider kan ha en positiv inverkan vid behandling av överkänslighetsreaktioner i huden. En fördröjd överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ (känt 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 Mycket sällsynta fall av angioimmunoblastisk lymfadenopati har beskrivits efter biopsi av en generell lymfadenopati. Detta tycks vara övergående vid utsättning av allopurinol.

⁴ I tidiga kliniska studier rapporterades illamående och kräkningar. För att öka den gastrointestinala toleransen bör allopurinol intas efter en måltid.

⁵ Leverdysfunktion har rapporterats utan uppenbara tecken på generell överkänslighet.

⁶ Hudreaktioner är den vanligaste biverkningen och kan uppkomma när som helst under behandlingen. De kan vara kliande, makulopapulära, ibland fjällande, ibland purpurfärgade och i sällsynta fall exfoliativa, såsom Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (SJS/TEN). Allopurinol Teva-behandlingen bör avbrytas *omedelbart* om sådana reaktioner uppkommer. 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. 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.

Efter återhämtning från milda reaktioner kan Allopurinol Teva återintroduceras i en låg dos (t. ex. 50 mg/dag) som gradvis ökas. Om hudutslagen återkommer bör behandlingen med Allopurinol Teva avbrytas *permanent* eftersom allvarligare överkänslighetsreaktioner kan uppkomma (se *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. Diagnosen SJS/TEN är basen för behandlingsbeslut. Om sådana reaktioner uppstår ska behandlingen med allopurinol *omedelbart och permanent avslutas*.

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 hypotyreoidism.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

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 medicinering 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 som hämmar produktionen av urinsyra.
ATC-kod: M04A A01

Verkningsmekanism

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.

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

Huvudmetaboliten av allopurinol är oxipurinol. Andra metaboliter av allopurinol inkluderar allopurinol ribosid och oxipurinol 7 ribosid.

Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via feces på 48-72 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 0,5-1,5 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol men oxipurinols halveringstid i plasma är mycket längre. Den uppskattade halveringstiden är mellan 13 och 30 timmar 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. 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 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

Mutagenicitet och Karcinogenicitet

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.

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

Teratogenicitet

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten resulterade i 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
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Majsstärkelse
Cellulosapulver
Natriumstärkelseglykolat (Typ A)
Natriumlaurylsulfat
Povidon K30
Magnesiumstearat (E470b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Genomskinliga PVC/PVdc/Aluminium blister:

Inga särskilda förvaringsanvisningar

HDPE burkar:

Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut burken väl. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga PVC/PVdC/Aluminium-blister. Följande förpackningsstorlekar finns tillgängliga:
Allopurinol Teva 100 mg tabletter: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 och 500 tabletter och sjukhusförpackningar med 50 tabletter.
Allopurinol Teva 300 mg tabletter: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 och 500 tabletter och sjukhusförpackningar med 50 tabletter.

Produkten finns även tillgänglig i HDPE burkar i följande förpackningsstorlekar:
Allopurinol 100 mg tabletter: 30 tabletter i 35 ml burk eller 100 tabletter i 35 ml burk.
Allopurinol 300 mg tabletter: 30 tabletter i 35 ml burk eller 100 tabletter i 100 ml burk.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 41979

300 mg: 41980

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-09-10/2013-08-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-20