

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Allopurinol Viatris 100 mg tabletter

Allopurinol Viatris 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 100 mg allopurinol.

En tablett innehåller 300 mg allopurinol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje Allopurinol Viatris 100 mg tablett innehåller 48,2 mg laktos.

Varje Allopurinol Viatris 300 mg tablett innehåller 145,9 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Varje 100 mg tablett är vit till benvit färgad, ca 7,5 mm, rund, bikonvex, odragerad tablett präglad med "AL" och "100" åtskild av en skåra på ena sidan och slät på den andra sidan.

Varje 300 mg tablett är vit till benvit färgad, ca 11 mm, rund, bikonvex, odragerad tablett präglad med "AL" och "300" åtskild av en skåra på ena sidan och slät på den andra sidan.

Skåran är inte avsedd för delning av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allopurinol Viatris är avsett för vuxna för behandling av:

- 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.

Allopurinol Viatris är avsett för barn och ungdomar för behandling av:

- 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

Vuxna och ungdomar i åldern 15–18 år

Allopurinol Viatris 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 ska iakttas om njurfunktionen är nedsatt (se Nedsatt njurfunktion).

I lindriga fall ges 100–200 mg dagligen, i måttliga fall ges 300–600 mg dagligen och i svåra fall ges 700–900 mg dagligen.

Upp till 300 mg Allopurinol Viatris kan ges som engångsdos. Doser överstigande 300 mg bör delas upp över dagen.

Om det krävs dosering enligt mg/kg kroppsvikt, ska doseringen vara 2–10 mg/kg kroppsvikt/dag.

Pediatrik population

Allopurinol Viatris 100 mg tabletter: *pediatrik population* ≥ 15 kg kroppsvikt

Barn och ungdomar i åldern 6–15 år: 10–20 mg/kg kroppsvikt/dag upp till maximalt 400 mg dagligen, gett som 3 uppdelade doser.

Säkerhet och effekt av allopurinol för barn under 6 år har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data.

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 "Nedsatt njurfunktion" och "Varningar och försiktighet" samt avsnitt 4.4.

Akuta giktattacker

När behandling med Allopurinol Viatris inleds kan mobilisering av uratutfällning resultera i försämring av akuta giktanfall. Behandling med Allopurinol Viatris ska därför inte påbörjas i samband med ett akut giktanfall, utan först sedan detta avklingat. När behandlingen ska startas efter en akut giktattack rekommenderas en initialt låg dos (100 mg) med gradvis upptrappning för att undvika en försämring. Man kan också under en månad även ge ett effektivt antiinflammatoriskt läkemedel. Om patienten som behandlas med Allopurinol Viatris får ett akut giktanfall bör behandlingen fortsätta med bibehållen dosering samtidigt som anfaller behandlas med lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel.

Då Allopurinol Viatris används för att ersätta urinsyradrivande medel kan försämring av giktattacker undvikas, om det urinsyradrivande preparat som används utsätts långsamt under en period av cirka en månad efter det att behandlingen med Allopurinol Viatris i vanlig dos påbörjats.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna, kan nedsatt njurfunktion leda till retention av allopurinol och/eller dess metaboliter med påföljd att plasmahalveringstiden förlängs. Följande schema kan användas som riktlinje för vuxna:

<u>Kreatinin-clearance (normalvärde 60–120 ml/min)</u>	<u>Dosering vid nedsatt njurfunktion</u>
> 20 ml/min	normal dos
10–20 ml/min	100–200 mg/dag
< 10 ml/min	100 mg/dag eller längre dosintervall

Om övervakning av plasmaoxipurinolkoncentrationen kan genomföras bör dosen justeras för att bibehålla plasmaoxipurinolnivåerna under 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

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 Viatri ges direkt efter varje dialys, utan någon dos däremellan.

Nedsatt leverfunktion

Reducerade doser bör användas hos patienter med nedsatt leverfunktion.

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

Existerande hyperurikemi och/eller hyperurikosuri bör korrigeras med Allopurinol Viatri före påbörjad cytotoxisk behandling. Det är viktigt att säkerställa 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 råden i ”Nedsatt njurfunktion” 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

Oral användning.

För att minska eventuella gastrointestinala besvär bör Allopurinol Viatri intas efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

I händelse av att hudutslag och andra tecken på överkänslighet uppträder, bör behandling med allopurinol omedelbart utsättas pga. risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) (även känt som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, DRESS) (se avsnitt 4.8 - Immunsystemet och Hud och subkutan vävnad).

Om hudreaktionen varit av lindrig karaktär kan behandling med allopurinol återupptas, men i så fall i lägre dos för att gradvis ökas. Om hudreaktionen återkommer bör Allopurinol Viatri utsättas permanent.

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. Om sådana reaktioner inträffar vid någon tidpunkt i behandlingen, ska behandlingen med allopurinol snarast avbrytas. Allopurinol ska inte återinsättas hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan med fördel användas för att övervinna överkänslighetsreaktioner på hud.

HLA-B*5801-allelen

HLA-B*5801-allelen har visat sig vara förknippad med risk för att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierar stort mellan olika

etniska grupper: upp till 20 % hos den han-kinesiska populationen, 8–15 % hos thailändare, cirka 12 % hos koreaner och 1–2 % hos personer av japansk eller europeisk härkomst.

Screening för HLA-B*5801 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 nogt 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 fördelarna anses överstiga risken. Extra vaksamhet på tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs, och patienten bör informeras om behovet av att *omedelbart* avbryta behandlingen vid första tecken på symtom.

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

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 och som behandlas med t.ex. diuretika och ACE-hämmare kan få en samtidig försämring av njurfunktionen och allopurinol bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

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

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.

Mycket sällsynta fall av aplastisk anemi med dödlig utgång har rapporterats under behandling med allopurinol. Nedsatt njurfunktion kan vara en riskfaktor och dosering bör anpassas till denna (se avsnitt 4.2). Vid tecken/symtom på blodskador ska utsättning av allopurinol övervägas.

Akuta giktattacker

När behandling med Allopurinol Viatrix inleds kan mobilisering av uratutfällning resultera i försämring av akuta giktanfall. Behandling med Allopurinol Viatrix ska därför inte påbörjas i samband med ett akut giktanfall, utan först sedan detta avklingat.

I tidigare stadier av behandling med allopurinol, precis som med medel som ökar utsöndringen av urinsyra, kan ett akut giktanfall förväntas. Profylax med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel eller kolkicin under några månader rekommenderas därför. Litteraturen ska konsulteras för information om lämplig dosering samt försiktighetsåtgärder och varningar.

Om akuta anfall uppkommer hos patienter som får allopurinol bör behandlingen fortsätta med samma dosering samtidigt som den akuta attacken behandlas med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel.

Xantinutfällning

Vid tillstånd då kroppens totala uratmängd är avsevärt ökad (t.ex. vid behandling av maligna sjukdomar; vid Lesch-Nyhan syndrom) åtföljs den minskade uratbildningen under allopurinolbehandling av en relativ stegring av xantin- och hypoxantinfraktionerna. Under sådana förhållanden kan även den absoluta xantinkoncentrationen i sällsynta fall öka och åstadkomma xantinavlagringar i urinvägarna. Denna risk kan minskas genom adekvat vätsketillförsel. Alkalisering av urinen är av utomordentlig vikt vid behandling av uratsten men är av mindre betydelse vid

xantinsten. Xantinkristaller har påträffats i muskelvävnad hos patienter under allopurinolbehandling, men den kliniska betydelsen av detta synes vara minimal.

Sköldkörtelsjukdomar

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

Inklämda uratstenar

I fall av stora uratutfällningar i njurbäckenet leder adekvat allopurinolterapi till upplösning av dessa med risk för symtomgivande uretärstenar.

6-merkaptopurin och azatioprin

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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.

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 finns fallrapporter som tyder på att samtidig användning av allopurinol och vidarabin kan öka risken för toxiska effekter av vidarabin.

Klorpropamid

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

Ciklosporin

Fallrapporter talar för att koncentrationen av ciklosporin i blodet kan stiga efter insättning av allopurinol. Risken för ökad ciklosporintoxicitet bör beaktas om substanserna ges samtidigt.

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.

Teofyllin

Höga dagsdoser allopurinol (t.ex. 600 mg) minskar teofyllinclearance, kontroll av teofyllinhalten i plasma är därför tillrådlig.

Salicylater och läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra

Substanser som ökar utsöndringen av urinsyra t.ex. probenecid och höga doser salicylater, kan ge ökad utsöndring av allopurinols aktiva huvudmetabolit, oxipurinol, vilket i sin tur kan medföra minskad terapeutisk effekt av allopurinol. Detta måste bedömas från fall till fall.

Fenytoin

Allopurinol kan inhibera hepatisk metabolism av fenytoin.

Antikoagulantia av kumarintyp

Det föreligger sällsynta rapporter om ökad effekt av warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp vid samtidig behandling med allopurinol. Patienter som behandlas med kumarinantikoagulantia bör därför övervakas nog.

Didanosin

Hos friska frivilliga och hiv-patienter som erhöll didanosin var C_{max} i plasma och AUC-värdet dubblerade vid samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen) utan någon effekt på halveringstiden. Därför bör dosreduktion för didanosin övervägas vid samtidig behandling med allopurinol.

Diuretika

En interaktion mellan allopurinol och furosemid som resulterar i ökad koncentration av urat i serum och oxipurinol i plasma har rapporterats. En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med diuretika, särskilt tiazider, och särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges tillsammans med ACE-hämmare, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Aluminiumhydroxid

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om allopurinols effekter på fertilitet.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av allopurinol i gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter.

Användning under graviditet ska endast ske då det inte finns något säkrare alternativ eller när nyttan överväger riskerna.

Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga data angående effekterna av allopurinol eller dess metaboliter på det ammade barnet.

Allupurinol 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

Dåsighet, yrsel och ataxi kan förekomma vid behandling med allopurinol. Detta bör beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan användas som stöd för att fastställa biverkningsfrekvenser. Förekomsten av biverkningar är till stor del dosberoende och risken ökar vid nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Frekvenskategorierna för de olika biverkningarna nedan är uppskattningar. Biverkningarna är klassificerade i organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande indelning: 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 ($< 1/10\,000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos ¹ Aplastisk anemi ¹ Trombocytopeni ¹ Leukopeni Leucocytos Eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Sällsynta	Generellt överkänslighetssyndrom ³
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ⁴ Anafylaktisk chock 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 Perifer neurit Somnolens Huvudvärk Förändrad smakuppfattning Kramper
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt

Organsystem	Frekvens	Biverkning
		Synförsämring Makulaförändringar
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Svindel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni Vaskulit
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar Illamående Diarré
	Mycket sällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändrade tarmrörelser
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Asymtomatiska ökningar av leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Sällsynta	Granulomatösa eller makulopapulära förändringar, klåda, rodnad, deskvamation Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys Lyells syndrom erythema multiforme
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁶ Hudruption Alopeci Missfärgat hår
	Ingen känd frekvens	Lichenoida läkemedelsreaktioner
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi Interstitiell nefrit Xantinstenar Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Erekttil dysfunktion Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem Sjukdomskänsla Asteni Pyrexia ⁷
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁸

1. I mycket sällsynta fall har rapporter om agranulocytos, aplastisk anemi och trombocytopeni tagits emot, framför allt hos personer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp.
2. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive hudreaktioner förknippade med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni och/eller eosinofili (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) inträffar i sällsynta fall (se *Hud och subkutan vävnad*). Relaterad vaskulit och vävnadsrespons kan manifesteras på flera olika sätt, inklusive hepatosplenomegali, hepatit, onormala leverfunktionstester, förlust av gallgångar (vanishing bile duct syndrome) (förstoring och bortfall av intrahepatiska gallgångar) och njursvikt och i mycket sällsynta fall krampanfall. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, bukspottkörteln, myokardium och tjocktarmen). Mycket sällsynt akut anafylaktisk chock har rapporterats. Om sådana reaktioner uppkommer, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska allopurinolbehandlingen avslutas genast och permanent. Återintroduktion ska inte ske till patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara fördelaktiga att använda för att avhjälpa hudöverkänslighetsreaktioner. Fördröjd multi-organ hypersensitivitets sjukdom (även känt som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester samt vanishing bile duct syndrome (destruktion och försvinnande av den intrahepatiska gallgången) förekommer i olika kombinationer; andra organ kan även påverkas (exempelvis levern, lungorna, njurarna, bukspottkörteln, hjärtmuskulaturen och tjocktarmen). Om sådana reaktioner uppstår, när som helst under behandling, måste behandlingen med allopurinol avbrytas omedelbart och permanent. När generaliserade hypersensitivitetsreaktioner har uppstått har njur- och/eller leverstörningar vanligtvis förekommit och i synnerhet när utfallet varit dödligt.
3. Generaliserat överkänslighetssyndrom omfattar feber, angioödem, lymfadenopati, vaskulit, artralgi, eosinofili, hudförändringar, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, och nedsatt njur- och leverfunktion.
4. Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom har beskrivits som mycket sällsynt efter biopsi av en generell lymfadenopati. Denna har förefallit vara reversibel vid utsättning av allopurinol.
5. Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan klart samband med en mer generell överkänslighetsreaktion.
6. Angioödem har rapporterats förekomma med likaväl som utan tecken på en mer generell överkänslighetsreaktion.
7. Feber har rapporterats förekomma både med och utan tecken på en mer generell överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se "Immunsystemet").
8. 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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet

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

Symtom och tecken

Symtom och tecken inkluderande illamående, kräkningar, diarré och yrsel har rapporterats hos en patient som intagit 20 g allopurinol. Patienten återhämtade sig efter allmänna understödjande åtgärder. För tänkbara symtom se avsnitt 4.8 Biverkningar. Kristallutfällning i urinvägarna är tänkbar.

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Eventuell alkalisering av urinen till pH 7. Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Enzymet xantinoxidas katalyserar omvandlingen av hypoxantin till xantin och xantin till urinsyra. Allopurinol hämmar xantinoxidas och sänker uratnivån via minskad nybildning. Allopurinol sänker sålunda urinsyranivån i serum, befördrar mobiliseringen av uratutfällning i vävnaderna, sänker graden av uratutsöndringar i urin och förhindrar bildandet av uratstenar och grus i urin.

Farmakodynamisk effekt

Förutom att hämma purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi hämmas den biosyntetiska nyproduktionen av puriner via en återkopplingshämmning av hypoxantinguanin-fosforibosyltransferas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Allopurinol är aktivt när det ges oralt och absorberas snabbt. Den uppskattade biotillgängligheten varierar från 67–90 %.

Maximala plasmanivåer av allopurinol uppnås i allmänhet efter ungefär 1,5 timmar efter oral administrering av allopurinol. Maximala nivåer av oxipurinol uppnås i allmänhet 3–5 timmar efter oral administrering av allopurinol.

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.

Metabolism

Den huvudsakliga metaboliten av allopurinol är oxipurinol som också är en hämmare av xantinoxidas. Andra metaboliter av allopurinol innefattar allopurinol-ribosid och oxipurinol-7-ribosid.

Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via feces. 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, som tar 300 mg allopurinol om dagen kommer normalt sett ha en plasmakoncentration av oxipurinol på 5–10 mg/l.

Särskilda patientgrupper

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.

Äldre

Läkemedlets kinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se ”Nedsatt njurfunktion”).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet

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*.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Allopurinol 100 mg tabletter

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Stearinsyra

Allopurinol 300 mg tabletter

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Stearinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Allopurinol Viatris 100 mg tabletter är packade i PVDC/PVC-aluminiumblistar som är packade i en kartong med 20, 50, 60, 90 och 100 tabletter.

Allopurinol Viatris 300 mg tabletter är packade i PVDC/PVC-aluminiumblistar som är packade i en kartong med 30, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15, DUBLIN
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg tabletter: 54500

300 mg tabletter: 54501

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2018-01-12/2022-10-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-06-23