

1. LEGEMIDLETS NAVN

Allopur 100 mg tabletter
Allopur 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 100 mg eller 300 mg allopurinol.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose (6 mg eller 18 mg) og glukose (5 eller 15 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

100 mg: Hvite, runde, flate tabletter med delestrek på den ene siden og merket med Nyco på den andre siden. Diameter: ca. 8 mm.

300 mg: Hvite runde, konvekse tabletter merket 300 på den ene siden og Nyco på den andre siden. Diameter: ca. 11,5 mm.

Tabletter på 100 mg kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Arthritis urica og andre tilstander med hyperurikemi. Som profylakse og eventuelt behandling av urinsyrenefropati ved intensiv behandling med cytostatika eller radioterapi samt ved andre tilstander med økt nukleoproteinbrytning. Behandling og profylakse ved gjentatte tilfeller av kalsiumoksalat-/fosfatnyrestensanfall hos pasienter med hyperurikemi, urinsyrenefropati eller med tendens til å danne uratstener.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Behandlingen bør startes med lav dose, f.eks. 100 mg/dag, for å redusere risiko for bivirkninger. Dosen økes kun dersom serumurat-responsen ikke er tilfredsstillende. Særlig forsiktighet bør utvises ved nedsatt nyrefunksjon. (se *Nedsatt nyrefunksjon* og pkt. 4.4).

Arthritis urica

Vanligvis 200-300 mg daglig. Pasienter med alvorlige tilfeller av urinsyregikt med tophi kan trenge inntil 600 mg/dag. Normalt urinsyrenivå i serum oppnås vanligvis på 1-3 uker.

Profylakse og behandling av uratstener

Samme doser som anbefalt ved urinsyregikt, sammen med høyt væskeinntak og alkalisering av urinen.

Forebyggelse av urinsyrenefropati ved maligne sykdommer

Behandlingen bør startes med 200 mg 3 ganger daglig 3 dager før strålebehandling eller behandling med cytostatika påbegynnes. Bør gis så lenge man kan vente hyperurikemi.

Pediatrik populasjon

Barn 6-10 år 10-20 mg/kg per døgn, maksimalt 300 mg fordelt på 3 doser.

Barn under 6 år Vanligvis 50 mg 3 ganger daglig. Responsen bør vurderes etter 48 timer og dosen justeres om nødvendig.

Eldre pasienter

I mangel av spesifikke data bør den laveste doseringen som gir tilfredsstillende uratreduksjon anvendes. Vær særlig oppmerksom på rådene under *Nedsatt nyrefunksjon* og pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved alvorlig nyreinsuffisiens kan det være nødvendig å gi doser som er lavere enn 100 mg daglig eller å øke doseintervallet, dvs. 100 mg gis med intervaller lengre enn ett døgn. Alternative doseringer basert på kreatininclearance er ikke tilfredsstillende fordi lave clearancenivåer ikke er eksakte. Hvis det er mulig å følge konsentrasjonen av oksypurinol i plasma, bør doseringen justeres slik at man kan opprettholde et plasmanivå som ikke overstiger 100 mikromol/liter (15,2 mikrogram/ml).

Dosering ved dialysebehandling

Allopurinol og dets metabolitter fjernes under dialysebehandling. Om dialyse er påkrevd 2-3 ganger pr. uke bør en alternativ dosering vurderes, med 300-400 mg allopurinol etter hver dialyse. Ingen dosering mellom dialysebehandlingene.

Nedsatt leverfunksjon

Til pasienter med leversvikt anbefales reduserte doser og man bør følge biokjemiske parametere på leverfunksjonen i starten av behandlingen.

Behandling av sykdommer med høy uratometning, for eksempel neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Det anbefales å korrigere eksisterende hyperurikemi og/eller hyperurikosuri med allopurinol før cytotoxisk terapi innledes. Det er viktig med tilstrekkelig væsketilførsel for å vedlikeholde optimal diurese, og alkalisering av urinen anbefales for å øke løselighet av urat/urinsyre i urinveiene. Dosering av allopurinol bør være på de laveste nivåene av anbefalt doseringsplan.

Hvis urinsyrenefropati eller annen sykdom har redusert nyrefunksjonen, bør rådene under *Nedsatt nyrefunksjon* følges. Disse trinnene kan redusere risikoen for at utfelling av xantin og/eller oksypurinol kompliserer den kliniske situasjonen (se pkt. 4.5 og 4.8).

Råd om overvåking

Doseringen må justeres ved overvåking av konsentrasjonene av urat i serum og nivåene av urat/urinsyre i urin ved passende intervaller.

Administrasjonsmåte

Allopurinol kan tas oralt én gang daglig etter et måltid. Det tolereres godt, særlig etter mat. Dersom daglig dosering overstiger 300 mg og gastrointestinal intoleranse påvises, kan et oppdelt doseregime være nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved hudreaksjoner eller andre overfølsomhetsreaksjoner, må behandlingen avsluttes umiddelbart (se pkt. 4.8).

Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal unngås, da fatale tilfeller er

rapportert (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Dosereduksjon må overveies ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Pasienter som behandles for hypertensjon eller hjerteinsuffisiens, for eksempel med diuretika eller ACE-hemmer, kan samtidig ha en viss reduksjon av nyrefunksjon, og allopurinol må brukes med forsiktighet i denne gruppen.

Kronisk renal insuffisiens og samtidig bruk av diuretika, særlig tiazider, er blitt forbundet med en økt risiko for allopurinolindusert SJS/TEN og andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner.

Ved asymptomatisk hyperurikemi per se bør ikke-medikamentell behandling av den underliggende årsaken prøves først.

Akutt anfall av arthritus urica

Allopurinolbehandling bør ikke startes før et akutt anfall er fullstendig avtatt. Under initialbehandlingen kan allopurinol fremkalle akutte anfall av arthritus urica. Det anbefales derfor profylaktisk behandling med et egnet antiinflammatorisk middel eller kolkisin (0,5 mg 3 ganger daglig) i ca. 1 måned i forbindelse med oppstartning av allopurinolbehandling. Konsulter litteraturen for data om hensiktsmessig dosering, forsiktighetsregler og advarsler. Dersom pasienten utvikler akutte anfall av urinsyregikt under allopurinolbehandlingen, skal pasienten behandles med egnet antiinflammatorisk middel i tillegg til allopurinol.

Xantinutfelling

Ved tilstander der dannelsen av urat er svært forhøyet (f.eks. ved behandling av maligne sykdommer; Lesch-Nyhans syndrom), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen bli så høy at man kan få xantin-utfelling i urinveiene. Dette forekommer imidlertid sjelden, og risikoen reduseres ved adekvat væsketilførsel.

Utdriving av uratstener

Allopurinolterapi kan føre til oppløsning av store uratstener fra nyrebekkenet som kan sette seg fast i ureter.

Gastrointestinale plager

Gastrointestinale plager forårsaket av allopurinol kan som regel unngås ved at preparatet tas i forbindelse med et måltid.

Hypersensitivitetssyndrom også kjent som legemiddelutslett med eosinifili og systemiske symptomer (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Allopurinol hypersensitivitetsreaksjoner kan manifestere seg på mange ulike måter, inkludert makulopapulært utslett, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS) og SJS/TEN. Diagnosen av disse reaksjonene og avgjørelsen om å avslutte behandlingen, må baseres på det kliniske bildet. Dersom slike reaksjoner forekommer på noe tidspunkt i løpet av behandling, skal allopurinol seponeres umiddelbart. Pasienter bør informeres om tegn og symptomer og nøye overvåkes for hudreaksjoner. Risikoen for SJS eller TEN er størst i løpet av de første ukene etter behandlingsstart. Ved symptomer eller tegn på SJS/TEN (f.eks. progressive hudutslett ofte med blærer eller lesjoner i slimhinnene) eller hypersensitivitetssyndrom bør behandlingen med Allopurinol seponeres. Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av legemidlet som er mistenkt å forårsake SJS/TEN eller hypersensitivitetssyndrom gir best behandlingsresultat og prognose. Reintroduksjon av allopurinol bør ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden.

*HLA-B*5801 allele*

HLA-B*5801-allelet har vist seg å være tilknyttet risikoen for å utvikle allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelet varierer stort mellom etniske populasjoner: opptil 20 % i den Han-kinesiske befolkningen, 8-15 % i populasjonen med thailandsk opprinnelse, omtrent 12 % i den koreanske populasjonen og 1-2 % hos personer av japansk

eller europeisk opphav. Bruk av genotyping som et screeningverktøy for å ta beslutninger om behandling med allopurinol er ikke etablert.

Screening for HLA-B*5801 skal vurderes før behandlingen med allopurinol startes opp hos pasientundergrupper der prevalensen av denne allelet er kjent for å være høy. Kronisk nyresykdom kan øke risikoen hos disse pasientene ytterligere. Hvis ingen HLA-B*5801-genotype kartlegging er tilgjengelig for pasienter med Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opphav, skal fordelene grundig vurderes, og i betydelig grad oppveie de mulige høyere risikoene før behandlingen startes opp. Bruk av genotype kartlegging er ikke fastlagt hos andre pasientpopulasjoner.

Hvis pasienten er en kjent bærer av HLA-B*5801 (spesielt hos de som er av Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opphav), skal behandling med allopurinol ikke påbegynnes med mindre det ikke finnes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer, og fordelen vurderes til å overgå risikoen. Det kreves ekstra oppmerksomhet for tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN, og pasienten skal informeres om behovet for å avslutte behandlingen umiddelbart ved første forekomst av symptomer.

SJS/TEN kan fortsatt forekomme hos pasienter som er HLA-B*5801 negative, uansett etniske opphav.

Sykdom i skjoldbruskkjertel

Økte TSH-verdier ($>5,5 \mu\text{IE/ml}$) ble observert hos pasienter med lang behandling med allopurinol (5,8 %) i en langtids, åpen forlengelsesstudie. Det kreves forsiktighet når allopurinol anvendes til pasienter med forandringer i funksjonen til skjoldbruskkjertelen.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Azatioprin og 6-merkaptopurin

Azatioprin metaboliseres til 6-merkaptopurin, som xantinoksidase opphever virkningen av. Når 6-merkaptopurin eller azatioprin gis samtidig med allopurinol, en xantinoksidasehemmer, vil hemming av xantinoksidase forlenge virkningen. Serumkonsentrasjoner av 6-merkaptopurin eller azatioprin kan nå toksiske nivåer med påfølgende livstruende pancytopeni og myelosuppresjon når disse legemidlene gis samtidig med allopurinol. Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal derfor unngås. Hvis det avgjøres at samtidig administrering med 6-merkaptopurin eller azatioprin er klinisk nødvendig, skal dosen reduseres til en fjerdedel (25 %) av vanlig dose med 6-merkaptopurin eller azatioprin, og det skal sørges for hyppig hematologisk overvåking (se pkt. 4.4).

Pasienter skal bli bedt om å rapportere eventuelle tegn eller symptomer på benmargssuppresjon (uforklarlige blåmerker eller blødninger, sår hals, feber).

Vidarabin (adenin-arabinosid)

Halveringstiden av vidarabin i plasma kan økes ved samtidig behandling med allopurinol. Når de to legemidlene brukes samtidig, er det nødvendig med ekstra oppmerksomhet for å gjenkjenne økt toksisk effekt.

Klorpropamid

Ved nedsatt nyrefunksjon kan det være en økt risiko for forlenget hypoglykemisk effekt av klorpropamid gitt sammen med allopurinol fordi allopurinol og klorpropamid trolig konkurrerer om ekskresjon fra renale tubuli.

Kumarinantikoagulantia

Det foreligger sjeldne rapporter om økt effekt av warfarin og andre kumarinantikoagulantia når de administreres samtidig med allopurinol. Pasienter som behandles med antikoagulantia, bør alltid følges nøye.

Fenytoin

Allopurinol kan hemme oksidering av fenytoin i leveren, men om dette er av klinisk betydning er ikke vist.

Teofyllin

Hemmet metabolisme av teofyllin er rapportert. Interaksjonsmekanismen kan forklares ved at xantinoksidase er involvert i biotransformasjonen av teofyllin. Teofyllinnivået bør måles hos pasienter som starter allopurinolbehandling eller som øker dosen.

Ampicillin/amoksicillin

Økt frekvens av hudreaksjoner er observert ved samtidig bruk av allopurinol og ampicillin eller amoksicillin, sammenliknet med pasienter som ikke får begge legemidler. Årsaken til den rapporterte sammenhengen er ikke fastsatt. Det anbefales imidlertid at pasienter som får allopurinol får alternativer til ampicillin eller amoxicillin der det er mulig.

Cytostatika

Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) kan bloddyskrasier forekomme hyppigere enn når disse virkestoffene administreres hver for seg. Overvåkning av blodverdier skal derfor utføres med jevne mellomrom.

Ciklosporin

Økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin kan forekomme under samtidig behandling med allopurinol. Muligheten for økt ciklosporintoksitet må vurderes hvis legemidlene administreres samtidig.

Didanosin

Hos friske, frivillige forsøkspersoner og HIV-pasienter behandlet med didanosin, ble C_{max} og AUC tilnærmevis fordoblet for didanosin ved samtidig bruk av 300 mg allopurinol daglig, men uten å påvirke halveringstiden. Reduksjon av didanosindosen kan derfor bli nødvendig ved samtidig bruk av allopurinol.

Salisylater og andre legemidler som øker urinsyreutskillelsen

Allopurinols aktive hovedmetabolitt, oksypurinol, utskilles i nyrene via samme mekanismer som urinsyre. Legemidler som øker urinsyreutskillelsen f.eks. probenecid, eller høye doser av salisylater kan øke utskillelsen av oksypurinol. Dette kan nedsette effekten av allopurinol og betydningen av dette bør vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Diuretika

Det er rapportert en interaksjon mellom allopurinol og furosemid som medførte økte konsentrasjoner av serum-urat og plasma-oksypurinol.

Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med diuretika, særlig tiazider, og spesielt ved svekket nyrefunksjon.

ACE-hemmere

Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med ACE-hemmere, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon.

Aluminiumhydroksid

Hvis aluminiumhydroksid tas samtidig med allopurinol, kan allopurinol ha en hemmende effekt på virkningen av aluminiumhydroksid. Det skal være et intervall på minst 3 timer mellom inntak av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Allopurinol bør ikke

brukes under graviditet.

Amming

Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. I en studie med en kvinne er det blitt vist at allopurinol og oksypurinol skilles ut i brystmelk. Ingen allergiske, biokjemiske, hematologiske eller andre effekter av allopurinol eller midlets metabolitter ble sett på barnet som fikk brystmelk. Allopurinol under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

For di det er rapportert bivirkninger som søvnighet, svimmelhet og ataksi hos pasienter som får allopurinol, bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring, betjening av maskiner eller deltagelse i farlige aktiviteter, inntil man er sikker på at man ikke påvirkes av allopurinol.

4.8 Bivirkninger

Det finnes ingen nyere klinisk dokumentasjon som ligger til grunn for bestemmelse av bivirkningsfrekvensen for allopurinol. Bivirkningene kan variere i hyppighet, avhengig av administrert dose og om denne gis sammen med andre preparater.

Frekvensen av bivirkningene beskrevet nedenunder, er estimer. De fleste reaksjoner mangler underbyggende data til bestemmelse av hyppighet. Bivirkninger som er bestemt ut fra data etter markedsføring er ansett som sjeldne eller svært sjeldne. Følgende konvensjon er brukt til frekvensklassifisering: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Hyppigheten av bivirkninger er størst hos pasienter med nyre- og/eller leversykdom.

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Furunkel	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Trombocytopeni ¹ Agranulocytose ¹ Aplastisk anemi ¹	
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet ²		Angio-immunoblastisk T-cellelymfom ³ Anafylaktisk reaksjon	
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer				Diabetes mellitus Hyperlipidemi	
Psykiatriske lidelser				Depresjon	

Organklasse-system	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)	Frekvens ikke kjent
Nevrologiske sykdommer				Koma Paralyse Ataksi Perifer nevropati Parestesi Somnolens Hodepine Dysgeusi	Aseptisk meningitt
Øyesykdommer				Katarakt Svekket syn Makulopati	
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo	
Hjerte-sykdommer				Angina pectoris Bradykardi	
Karsykdommer				Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer		Kvalme ⁴ Oppkast ⁴ Diaré		Hematemese Steatose Stomatitt Endring i avføringsvane	
Sykdommer i lever og galleveier		Unormal leverfunksjonstest ⁵	Hepatitt (inkludert hepatisk nekrose og granulomatøs hepatitt) ⁵		
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett		Stevens-Johnson syndrom ⁶ Toksisk epidermal nekrolyse ⁶	Angioødem ⁷ Legemiddelutslett Alopeci Endret hårfarge	Lichenoid legemiddelreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier				Hematuri Azetomi	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Mannlig infertilitet Erektildysfunksjon Gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Ødem Ubehag Asteni Pyreksi ⁸	
Undersøkelser	Økning av tyroïdstimulerende hormon i blodet ⁹				

Ytterligere beskrivelse av utvalgte bivirkninger

1. Svært sjeldne rapporter har blitt mottatt om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk

anemi, spesielt hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, som underbygger behovet for en grundig behandling hos denne pasientgruppen.

2. En forsinket multiorgan hypersensitivitetslidelse (kjent som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) forbundet med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatoslenomegali, unormale leverfunksjonsprøver og ”vanishing bile duct”-syndrom (destruksjon og tap av intrahepatiske galleganger) som forekommer i ulike kombinasjoner. Andre organer kan også påvirkes (f.eks. lever, lunger, nyrer, bukspyttkjertel, hjerte, tykktarm). Svært sjeldent har også akutt anafylaktisk sjokk vært rapportert. I slike tilfeller må behandlingen straks opphøre og ikke gjenopptas. Når generaliserte hypersensitivetsreaksjoner har forekommet, har også nyre- og/eller leversykdom vært til stede, spesielt når utfallet har vært fatalt. Kortikosteroider kan være gunstige til behandling av hypersensitivetsreaksjoner i huden.
3. Angioimmunoblastisk T-cellelymfom er blitt beskrevet som svært sjeldent etter biopsi av en generell lymfadenopati. Tilstanden virker å være reversibel ved seponering av allopurinol.
4. Ved tidlige kliniske studier ble det rapportert kvalme og oppkast. Ytterligere rapporter foreslår at denne reaksjonen ikke er et signifikant problem, og den kan unngås ved å ta allopurinol etter måltider.
5. Leverdysfunksjon er rapportert uten åpenbare tegn på mer generell hypersensitivitet.
6. Hudreaksjoner og hypersensitivetsreaksjoner med kløe, makulopapulære forandringer, noen ganger skjullet utslett og overflatiske punktblødninger (purpura), i sjeldne tilfeller også avflassende, er de vanligste bivirkningene. Disse kan opptre når som helst under behandling. Mer alvorlige hudreaksjoner forbundet med feber, lymfadenopati, artralgi og/eller eosinofili (SJS og TEN) er sjeldent rapportert (se avsnitt 4.4). Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen straks opphøre. Risikoen for SJS og TEN, samt andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner, er størst i behandlingens første uker. De beste resultatene i behandlingen av slike reaksjoner oppnås ved tidlig diagnose og umiddelbart avbrudd av alle mistenkelige legemidler.
Hvis allopurinolbehandling er blitt avvirket på grunn av milde hudreaksjoner (dvs. ikke tegn eller symptomer på SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner), kan allopurinol introduseres på nytt med en lav dose (for eksempel 50 mg/dag) som deretter gradvis økes. Det er vist at HLA-B*5801-allelet er forbundet med risiko for utvikling av allopurinolrelatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Bruken av genotyping som et screeningverktøy for å treffe behandlingsbeslutninger med allopurinol er ikke fastlagt. Hvis de originale symptomene forekommer igjen, må allopurinol fjernes PERMANENT, fordi det kan forekomme alvorlige hypersensitivetsreaksjoner (se Forstyrrelser i immunsystemet). Hvis SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner ikke kan utelukkes, må allopurinol IKKE introduseres på nytt grunnet potensial for en sterk og muligens dødelig reaksjon. Den kliniske diagnosen av SJS/TEN og andre hypersensitivetsreaksjoner ligger fortsatt til grunn for beslutningen som må tas.
7. Angioødem er rapportert med og uten tegn på symptomer på mer generell allopurinolhypersensitivitet.
8. Feber er rapportert med og uten tegn på symptomer på mer generell allopurinolhypersensitivitet.
9. Forekomsten av økt tyroïdstimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innflytelse på nivåene av fritt T4 eller hadde TSH-nivåer som antydte subklinisk hypotyroidisme.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidler er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Massiv absorpsjon av allopurinol kan føre til betydelig hemming av xantinoksydase-aktivitet. Slik hemming er ikke sett å ha uheldige virkninger, med mindre pasienten behandles med andre legemidler

med felles eliminasjonsvei.

Symptomer

Det er blitt rapportert inntak av opptil 22,5 g allopurinol uten bivirkninger. Det er også rapportertsymptomer som omfatter kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet hos en pasient som spiste 20 g allopurinol. Restitusjon ble oppnådd med vanlige støttetiltak.

Behandling

Tilstrekkelig hydrering vil opprettholde optimal diurese og muliggjør utskillelse av allopurinol og metabolitter. Ved alvorlig overdosering bør dialyse overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Preparater som hemmer urinsyreproduksjonen. ATC-kode: M04A A01

Virkningsmekanisme

Redserer dannelsen av urinsyre ved hemming av enzymet xantinoksidase, som katalyserer oksideringen av hypoxantin til xantin og xantin til urinsyre, som er sluttproduktet i purinstoffskiftet.

Farmakodynamiske effekter

Allopurinol reduserer urinsyrespeilet i serum, mobiliserer uratutfellinger i vevet, minsker uratutskillelsen i urinen og forhindrer derved dannelsen av uratstaner og grus i urinen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Allopurinol er aktivt når midlet gis oralt, og det absorberes hurtig fra den øvre delen av fordøyelseskanalen. Studier har påvist allopurinol i blodet 30 til 60 minutter etter dosering. Anslått biotilgjengelighet: 67-90 %.

Maksimal plasmanivå av allopurinol oppnås vanligvis 1,5 timer etter oral administrasjon av allopurinol. Deretter synker nivået hurtig og kan så vidt påvises etter 6 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten, oksypurinol, oppnås etter 3-5 timer. Plasmakonsentrasjon av oksypurinol opprettholdes betydelig lengre enn allopurinol.

Distribusjon

Allopurinol bindes i ubetydelig grad til plasmaproteiner, og variasjoner i proteinbinding antas ikke å endre clearance signifikant. Allopurinols tilsynelatende distribusjonsvolum er cirka 1,6 liter/kg, noe som antyder relativt omfattende opptak i vev.

Biotransformasjon

Allopurinols hovedmetabolitt er oksypurinol. Andre allopurinol metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

Eliminasjon

Cirka 20 % av inntatt allopurinol utskilles i fæces. Allopurinol elimineres hovedsakelig ved metabolsk konvertering til oksypurinol av xantinoksidase og aldehydoksidase, med mindre enn 10 % uendret legemiddel utskilt i urinen.

Allopurinols halveringstid er 0,5-1,5 timer. Oksypurinol er en mindre potent xantinoksidasehemmer enn allopurinol, men oksypurinols halveringstid i plasma er mye lenger. Halveringstiden for oksypurinol er 13-30 timer hos menneske. Effektiv hemming av xantinoksidase vedlikeholdes derfor over en periode på 24 timer med én enkelt daglig allopurinoldose.

Pasienter med normal nyrefunksjon vil gradvis akkumulere oksypurinol inntil det oppnås steady-state plasmakonsentrasjon av oksypurinol. Disse pasientene som tar 300 mg allopurinol daglig, vil generelt ha plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på 5 til 10 mg/liter.

Oksypurinol elimineres uendret i urinen, men har en lang eliminasjonshalveringstid på grunn av reabsorpsjon i nyrene. Rapporterte verdier for eliminasjonshalveringstid er fra 13,6 til 29 timer. De store uregelmessighetene i disse verdiene kan skyldes variasjoner i studiedesign og/eller kreatininclearance hos pasientene.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pasienter med redusert nyrefunksjon

Utskillelse av allopurinol og oksypurinol reduseres i betydelig grad ved nedsatt nyrefunksjon, og dette medfører høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med redusert nyrefunksjon med kreatininclearance mellom 10 og 20 ml/minutt, viste plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på ca. 30 mg/liter etter langvarig behandling med 300 mg allopurinol daglig. Det er omtrent den konsentrasjonen som oppnås med doser på 600 mg/dag ved normal nyrefunksjon. Det er derfor påkrevet med redusert dose hos pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Eldre pasienter

Legemidlets kinetikk endres sannsynligvis ikke på annen måte enn som følge av reduksjon av nyrefunksjonen (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenese

Studier for å undersøke mutagenese har ikke avdekket negative effekter.

Karsinogenese

Karsinogen effekt er ikke påvist i mus og rotter behandlet med allopurinol i opptil 2 år.

Reproduksjonstoksisitet

I en studie med mus som fikk intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg ved 10. eller 13. dag av drektighetsperioden ble det observert føtale unormaliteter, men i en lignende studie med rotter på 120 mg/kg på 12. dag av drektighetsperioden, ble det ikke observert noen unormaliteter. Omfattende studier av høye orale doser av allopurinol på opptil 100 mg/kg/dag til mus, opptil 200 mg/kg/dag til rotter og opptil 150 mg/kg/dag til kaniner ved 8. til 16. dag av drektighetsperioden ga ingen teratogen effekt.

En in vitro-studie hvor føtale spyttkjertler av mus i vekst ble brukt for å påvise embryotoksisitet indikerte at det ikke kan forventes at allopurinol forårsaker embryotoksisitet uten også å forårsake maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose, maisstivelse, povidon, flytende glukose, talkum, krysspovidon (kun 300 mg tabletten), magnesiumstearat (E 572).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares utilgjengelig for barn.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 tabletter i boks for begge styrker.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Healthcare A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

100 mg: 5376
300 mg: 6561

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

100 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. oktober 1968

Dato for siste fornyelse: 11. oktober 2008

300 mg

Dato for første markedsføringstillatelse: 04. desember 1980

Dato for siste fornyelse: 11. oktober 2008

10. OPPDATERINGSDATO

11/08/2025