## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Hver tablett inneholder 100 mg allopurinol.

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 35 mg laktose (som monohydrat).

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter
Hver tablett inneholder 300 mg allopurinol.

Hjelpestoffer med kjent effekt
Hver tablett inneholder 106 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter
Hvite til off-white, flate, sylindriske tabletter med delestrek og preget med "I" og "56" på hver side av delestreken på den ene siden av tabletten, og slett på den andre siden. Diameter: ca. 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter
Hvite til off-white, flate, sylindriske tabletter med delestrek og preget med "I" og "57" på hver side av delestreken på den ene siden av tabletten, og slett på den andre siden. Diameter: ca. 11 mm.

Delestreken er kun for å lette deling slik at det blir enklere å svelge tabletten, og ikke for å dele den i like doser.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Voksne

- Alle former av hyperurikemi som ikke kan kontrolleres ved hjelp av diett, inkludert sekundær hyperurikemi av varierende årsaker og ved kliniske komplikasjoner av hyperurikemitilstander, særlig manifestert gikt, urinsyrenefropati og for å løse opp og forebygge nyrestein.
- Behandling av tilbakevendende nyrestein av kalsiumoksalat ved hyperurikosuri, når væske, diett og lignende tiltak har mislyktes.

Barn og ungdom
- Sekundær hyperurikemi av varierende årsaker
- Urinsyrenefropati under behandling av leukemi
- Arvelige enzymmangelsykdommer, Lesch-Nyhan-syndromet (partiell eller total hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferasemangel) og adeninfosforibosyltransferasemangel

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

*Voksne*

Allopurinol Sandoz bør introduseres med en lav dose, f.eks. 100 mg/dag for å redusere risikoen for bivirkninger og bare økes dersom serumurat ikke er tilfredsstillende. Ekstra forsiktighet må utvises dersom nyrefunksjonen er dårlig (se *Nedsatt nyrefunksjon*).

Følgende doseskjema foreslås:

100 til 200 mg daglig ved milde tilstander
300 til 600 mg daglig ved middels alvorlige tilstander
700 til 900 mg daglig ved alvorlige tilstander

Hvis dosering på grunnlag av kroppsvekt (mg/kg) er påkrevet, bør 2 til 10 mg / kg kroppsvekt / dag anvendes.

*Pediatrisk populasjon*

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter: *pediatrisk populasjon ≥ 15 kg kroppsvekt.*
Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter: *pediatrisk populasjon ≥ 45 kg kroppsvekt.*

Barn under 15 år: 10 til 20 mg / kg kroppsvekt / dag opptil maksimalt 400 mg daglig, fordelt på 3 doser. Bruk hos barn er sjelden indisert, unntatt ved maligne tilstander (særlig leukemi) og visse enzymforstyrrelser som Lesch-Nyhan-syndromet.

*Eldre*

Da det ikke foreligger spesifikke data, bør laveste dose som gir tilfredsstillende uratreduksjon anvendes. Man må være spesielt oppmerksom på rådene i *Nedsatt nyrefunksjon* og pkt. 4.4.

*Nedsatt nyrefunksjon*

Allopurinol og dets metabolitter utskilles via nyrene, og nedsatt nyrefunksjon kan dermed føre til retensjon av legemidlet og/eller dets metabolitter, med påfølgende forlengelse av plasmahalveringstiden.

Følgende anbefaling kan brukes som veiledning for dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon:

| **Kreatininclearance** | **Døgndose** |
|---|---|

| | |
|---|---|
| > 20 ml/min | normal dose |
| 10 til 20 ml/min | 100 til 200 mg daglig |
| < 10 ml/min | 100 mg/dag eller lenger doseintervaller |

Ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan det tilrådes å anvende mindre enn 100 mg daglig eller bruke enkeltdoser på 100 mg med lengre doseintervaller enn én dag.

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).

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 Sandoz etter hver dialyse. Ingen dosering mellom dialysebehandlingene.

*Nedsatt leverfunksjon*

Reduserte doser bør brukes hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Regelmessige leverfunksjonstester anbefales i de tidlige stadiene av behandlingen.

*Behandling av tilstander med høy tilkomst av urat, f.eks. neoplasi, Lesch-Nyhan-syndromet*

Det anbefales å korrigere eksisterende hyperurikemi og/eller hyperurikosuri med Allopurinol Sandoz før oppstart av cytotoksisk behandling. Det er viktig å sikre adekvat hydrering for å opprettholde optimal diurese og forsøke alkalisering av urinen for å øke løseligheten av urat/urinsyre i urinen. Doseringen av Allopurinol Sandoz bør være i nedre område av det anbefalte doseringsområdet.

Dersom urinsyrenefropati eller annen patologi har forverret nyrefunksjonen, bør rådene som er gitt under *Nedsatt nyrefunksjon* følges.

Disse tiltakene kan redusere risikoen for xantin- og/eller oksypurinolutfellinger som kompliserer den kliniske situasjonen. Se også pkt. 4.5 og 4.8.

*Råd for overvåking*
Dosen bør justeres ved overvåking av uratkonsentrasjoner i serum og nivåene av urat/urinsyre i urinen med hensiktsmessige intervaller.

Administrasjonsmåte

Allopurinol Sandoz kan inntas peroralt én gang daglig etter et måltid. Hvis døgndosen overstiger 300 mg og den gastrointestinale intoleransen er tydelig, kan det være hensiktsmessig med et regime med dosering flere ganger daglig.

## 4.3 Kontraindikasjoner

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

## 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetssyndrom, SJS og TEN

Allopurinol hypersensitivitetsreaksjoner kan manifestere seg på mange ulike måter, inkludert makulopapulært utslett, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS) / toksisk epidermal nekrolyse (TEN).
Disse reaksjonene er kliniske diagnoser, og det kliniske bildet er grunnlaget for å treffe beslutninger. Dersom slike reaksjoner forekommer på noe tidspunkt i løpet av behandling, bør allopurinol seponeres umiddelbart. Reeksponering bør ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden.

HLA-B*5801 allelet
HLA-B*5801 allelet har vist seg å være forbundet med risiko for utvikling av allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Forekomsten av HLA-B*5801 allelet varierer mye mellom etniske populasjoner: opptil 20 % i den Han-kinesiske befolkningen, 8-15 % i den thailandske befolkningen, rundt 12 % i den koreanske befolkningen og 1-2 % hos personer av japansk eller europeisk opprinnelse. Screening for HLA-B*5801 skal vurderes før start av behandling med allopurinol hos pasientundergrupper der prevalensen av dette allelet er kjent for å være høy. Kronisk nyresykdom kan øke risikoen hos disse pasientene ytterligere. I tilfeller der HLA-B*5801-genotyping ikke er tilgjengelig for pasienter av Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opphav, skal nytten vurderes grundig før behandlingsstart og skal i betydelig grad oppveie for mulig høyere risikoer. Bruk av genotyping er ikke fastlagt hos andre pasientpopulasjoner. Dersom det er kjent at pasienten er bærer av HLA-B*5801 allelet (spesielt hos dem som er av Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opphav), skal behandling med allopurinol ikke påbegynnes med mindre det ikke finnes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer og bare dersom det kan tenkes at fordelene oppveier risikoen. Ekstra overvåking for tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN er påkrevet, og pasienten bør informeres om nødvendigheten av å umiddelbart avslutte behandlingen ved første tegn på symptomer. SJS/TEN kan fortsatt forekomme hos pasienter som er HLA-B*5801-negative, uansett etnisk opphav.

Kronisk nedsatt nyrefunksjon
Kronisk nedsatt nyrefunksjon og samtidig bruk av diuretika, spesielt tiazider, har vært assosiert med en økt risiko for allopurinol-indusert SJS/TEN-syndrom og andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon
Reduserte doser bør brukes hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon, se pkt. 4.2. Pasienter som behandles for hypertensjon eller hjertesvikt, for eksempel med diuretika eller AVE-hemmere, kan ha samtidig reduksjon av nyrefunksjonen, og allopurinol bør brukes med forsiktighet i denne gruppen.

Asymptomatisk hyperurikemi per se betraktes vanligvis ikke som en indikasjon for bruk av allopurinol. Væske og kostholdsendringer med behandling av underliggende årsaker kan bedre tilstanden.

Akutte giktangrep
Allopurinolbehandling bør ikke startes før et akutt giktangrep er fullstendig slått tilbake da ytterligere angrep kan påskyndes.

I de tidlige stadiene av behandling med Allopurinol Sandoz, i likhet med urikosuriske midler, kan et akutt angrep av urinsyregikt påskyndes. Det tilrådes derfor å gi profylakse med et egnet antiinflammatorisk middel eller kolkisin i minst én måned. Litteraturen bør konsulteres for opplysninger om hensiktsmessige doser samt advarsler og forsiktighetsregler.

Dersom akutte angrep utvikles hos pasienter som får allopurinol, bør behandlingen fortsette med den samme dosen og det akutte angrepet bli behandlet med et egnet antiinflammatorisk middel.

Xantinutfelling
Ved tilstander der dannelsen av urat er svært forhøyet (f.eks. ved behandling av maligne sykdommer, Lesch-Nyhans-syndromet), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen bli så høy at man kan få xantinutfelling i urinveiene. Denne risikoen reduseres ved adekvat væsketilførsel for å oppnå optimal fortynning av urinen.

Utdriving av uratstener
Behandling med Allopurinol Sandoz kan føre til oppløsning av store uratstener fra nyrebekkenet som kan sette seg fast i ureter.

Ved behandling av nyregikt og urinsyresteiner bør volumet med produsert urin være minst 2 liter per dag og pH på urinen bør være innenfor intervallet 6,4-6,8.

Sykdom i skjoldbruskkjertelen
Økt TSH-verdier (> 5,5 µIE/ml) ble observert hos pasienter på langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i en langsiktig, åpen forlengelsesstudie. Det kreves forsiktighet når allopurinol anvendes til pasienter med forandringer i funksjonen til skjoldbruskkjertelen.

Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal unngås, da fatale tilfeller er rapportert (se pkt. 4.5).

Allopurinol Sandoz inneholder 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

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

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.

6-merkaptopurin og azatioprin
Azatioprin metaboliseres til 6-merkaptopurin, som inaktiveres av xantinoksidase. Når 6-merkaptopurin eller azatioprin administreres 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)
Det er holdepunkter for at plasmahalveringstiden for vidarabin økes ved nærvær av allopurinol. Når de to midlene brukes samtidig er det nødvendig med ekstra årvåkenhet for å oppdage sterkere toksiske effekter.

Salisylater og urikosuriske midler
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, men betydningen av dette bør vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Klorpropamid
Dersom allopurinol gis samtidig med klorpropamid ved nedsatt nyrefunksjon, kan det være økt risiko for forlenget blodsukkersenkende effekt av klorpropamid fordi allopurinol og klorpropamid kan konkurrere om utskillelse i renale tubuli.

Kumarinantikoagulantia
Det er sjeldne rapporter om økt effekt av warfarin og andre kumarinantikoagulantia når de administreres samtidig med allopurinol. Derfor må alle pasienter som får antikoagulantia overvåkes nøye.

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

Teofyllin
Hemming av metabolisering av teofyllin er rapportert. Mekanismen bak interaksjonen kan forklares ved at xantinoksidase er involvert i biotransformasjonen av teofyllin hos mennesker. Teofyllinnivåene bør overvåkes hos pasienter som starter allopurinolbehandling eller øker dosen.

Ampicillin/amoksicillin
Økt frekvens av hudutslett er rapportert ved samtidig bruk av allopurinol og ampicillin eller amoksicillin, sammenlignet med pasienter som ikke får begge legemidler. Årsaken til den rapporterte forbindelsen er ikke fastslått. Det anbefales imidlertid at alternativer til ampicillin og amoksicillin velges der det er mulig til pasienter som får allopurinol.

Ciklosporin
Rapporter tyder på at plasmakonsentrasjonen av ciklosporin kan øke under samtidig behandling med allopurinol. Muligheten for økt toksisitet av ciklosporin bør vurderes hvis midlene gis samtidig.

Didanosin

Hos friske, frivillige og HIV-pasienter behandlet med didanosin, ble $C_{max}$ og AUC tilnærmelsesvis fordoblet for didanosin ved samtidig bruk av 300 mg allopurinol daglig, men uten å påvirke den terminale halveringstiden. Samtidig administrasjon av disse to legemidlene anbefales vanligvis ikke. Reduksjon av didanosindosen kan derfor bli nødvendig ved samtidig bruk av allopurinol, og pasientene bør overvåkes nøye.

Diuretika
Det har vært rapportert om interaksjoner mellom allopurinol og furosemid som forårsaker økt serumurat og økt nivå av oksypurinol i plasma. Det har også vært rapportert om økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol har blitt administrert sammen med diuretika, spesielt med tiazider og spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Pasienter må overvåkes nøye, og dosen av allopurinol kan måtte justeres basert på resultatene av nyrefunksjonsprøver og pasientens kliniske utvikling (se avsnitt 4.2).

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE-hemmere)
Det er rapportert om økt risiko for hypersensitivitet ved samtidig administrasjon av allopurinol og ACE-hemmere, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig administrasjon med ACE-hemmere kan føre til økt risiko for leukopeni, særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Kaptopril
Ved samtidig administrasjon av allopurinol og kaptopril kan risikoen for hudreaksjoner økes, særlig i tilfeller med kronisk nyresvikt.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet har ikke blitt fastslått, da erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier av reproduksjonstoksisitet har vist motstridende resultater (se pkt. 5.3).
Bruk ved graviditet anbefales kun når det ikke finnes tryggere alternativer, og når selve sykdommen utgjør en større risiko for moren og fosteret.

Amming

Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Allopurinol under amming anbefales ikke.
Det er funnet konsentrasjoner på 1,4 mg/liter allopurinol og 53,7 mg/liter oksypurinol i morsmelk hos kvinner som tar allopurinol 300 mg/dag. Det finnes imidlertid ingen data på effekten av allopurinol eller dets metabolitter på barnet som ammes.
Det må tas en beslutning om ammingen eller allopurinolbehandlingen skal avbrytes, og man må vurdere fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for kvinnen.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

Det foreligger ikke noen nyere klinisk dokumentasjon som kan understøtte bestemmelsen av hyppigheten av bivirkninger. Bivirkningene kan variere i hyppighet, avhengig av administrert dose og om denne gis sammen med andre legemidler.

Frekvensen av bivirkninger beskrevet nedenunder er estimater. De fleste bivirkningene mangler underbyggende data til bestemmelse av hyppighet. Bivirkninger som er bestemt ut ifra data etter markedsføring er ansett som sjeldne eller svært sjeldne. Følgende konvensjon er brukt til frekvensklassifisering:

Svært vanlige (≥ 1/10)
Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)
Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Svært sjeldne (< 1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Hyppigheten av bivirkninger er høyere ved tilstedeværelse av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

**Tabell 1 Bivirkninger**

| **Organklassesystem** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
|---|---|---|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Svært sjeldne | Furunkel |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært sjeldne | Agranulocytose[1]<br>Granulocytose<br>Aplastisk anemi[1]<br>Trombocytopeni[1]<br>Leukopeni<br>Leukocytose<br>Eosinofili<br>Erytroaplasi |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Mindre vanlige | Hypersensitivitet[2] |
| | Svært sjeldne | Angioimmunoblastisk lymfadenopati[3],<br>Anafylaktisk reaksjon |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Svært sjeldne | Diabetes mellitus<br>Hyperlipidemi |
| Psykiatriske lidelser | Svært sjeldne | Depresjon |
| Nevrologiske sykdommer | Svært sjeldne | Koma,<br>Paralyse,<br>Ataksi<br>Perifer nevropati<br>Parestesi<br>Søvnløshet<br>Somnolens<br>Hodepine |

| | | |
|---|---|---|
| | Svært sjeldne | Smaksforstyrrelser |
| | Ikke kjent | Aseptisk meningitt |
| Øyesykdommer | Svært sjeldne | Katarakt<br>Svekket syn<br>Makulopati |
| Sykdommer i øre og labyrint | Svært sjeldne | Vertigo |
| Hjertesykdommer | Svært sjeldne | Angina pectoris<br>Bradykardi |
| Karsykdommer | Svært sjeldne | Hypertensjon |
| Gastrointestinale sykdommer | Mindre vanlige | Oppkast[4]<br>Kvalme [4]<br>Diaré |
| | Svært sjeldne | Hematemese<br>Steatoré<br>Stomatitt<br>Tarmforstyrrelser |
| Sykdommer i lever og galleveier | Mindre vanlige | Unormale leverfunksjonstester[5] |
| | Sjeldne | Hepatitt (inkludert levernekrose og granulomatøs hepatitt)[5] |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | Utslett |
| | Sjeldne | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse[6] |
| | Svært sjeldne | Angioødem[7]<br>Legemiddelutslett<br>Alopesi<br>Misfarging av hår |
| | Ikke kjent | Lichenoid legemiddelreaksjon |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært sjeldne | Muskelsmerter |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Sjeldne | Urolithiasis |
| | Svært sjeldne | Hematuri<br>Azotemi |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Svært sjeldne | Mannlig infertilitet<br>Erektil dysfunksjon |

| | | |
|---|---|---|
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Svært sjeldne | Ødem<br>Generell sykdoms følelse<br>Asteni<br>Pyreksi[8] |
| Undersøkelser | Vanlige | økt nivå av tyreoidea-stimulerende hormon i blodet[9] |

[1] Det er mottatt svært sjeldne rapporter om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi, særlig hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, og dette understreker behovet for særlig behandling av denne pasientgruppen.

[2] En forsinket multiorgan hypersensitivitetsreaksjon (kjent som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunksjonsverdier og "vanishing bile duct" syndrom (destruksjon og tap av intrahepatiske galleganger), forekommer i ulike kombinasjoner. Andre organer kan også påvirkes (f.eks. lever, lunger, nyrer, bukspyttkjertel, hjerte, tykktarm). Dersom slike reaksjoner oppstår når som helst under behandling, bør behandlingen med allopurinol avsluttes UMIDDELBART og PERMANENT.

Reeksponering bør ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden. Når generaliserte hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet, har nyre- og/eller leversykdommer vanligvis vært involvert, spesielt når utfallet har vært fatalt.

[3] Angioimmunoblastisk lymfadenopati er svært sjeldent beskrevet etter biopsi av en generalisert lymfadenopati. Det ser tilsynelatende ut til å være reversibelt ved seponering av allopurinol.

[4] I tidlige kliniske studier ble kvalme og oppkast rapportert. Ytterligere rapporter antyder at denne reaksjonen ikke er et stort problem og kan unngås ved å ta allopurinol etter måltider.

[5] Hepatisk dysfunksjon er rapportert uten åpenbare bevis for mer generalisert hypersensitivitet.

[6] Hudreaksjoner er de vanligste reaksjonene, og de kan forekomme når som helst under behandlingen. De kan være med kløe, makulopapulære, noen ganger skjellet utslett og overfladiske punktblødninger (purpura), i sjeldne tilfeller også avflassende som f.eks. Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN). Allopurinol skal seponeres UMIDDELBART dersom slike reaksjoner oppstår. Det er høyest risiko for SJS og TEN og andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner i de første ukene etter behandlingsstart. Tidlig diagnose og øyeblikkelig seponering av det mistenkte legemidlet gir best resultat for håndtering av slike reaksjoner. Etter bedring fra milde bivirkninger kan allopurinol, hvis ønskelig, gjenopptas med en liten dose (f.eks. 50 mg/dag) som gradvis økes. HLA-B*5801-allelet er vist å være forbundet med risiko for utvikling

av allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Bruk av genotyping som et screeningverktøy for å ta beslutninger om behandling med allopurinol er ikke etablert. Dersom utslett kommer tilbake, skal allopurinol seponeres PERMANENT da alvorligere hypersensitivitetsreaksjoner kan oppstå (se Forstyrrelser i immunsystemet). Dersom SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ikke kan utelukkes, skal allopurinol IKKE gjenopptas på grunn av potensial for alvorlige og til og med fatale reaksjoner. Den kliniske diagnosen av SJS/TEN og andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner er alltid grunnlag for beslutninger.

[7] Det er rapportert at angioødem kan forekomme med eller uten tegn og symptomer på en mer generalisert hypersensitivitetsreaksjon.

[8] Det er rapportert at feber kan forekomme med eller uten tegn og symptomer på en mer generalisert hypersensitivitetsreaksjon (se Forstyrrelser i immunsystemet).

[9] Det forekom økt nivå av tyreoideastimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene, men det ble ikke vist noen innvirkning på nivået av fritt T4 og heller ikke noe TSH-nivå som tydet på subklinisk hypotyreoidisme.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet 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

Symptomer og tegn
Det er rapportert inntak av opptil 22,5 g allopurinol uten bivirkninger. Symptomer og tegn som omfatter kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet er rapportert hos en pasient som tok 20 g allopurinol. Generelle støttetiltak ga bedring.

Behandling
Massiv absorpsjon av Allopurinol Sandoz kan føre til betydelig hemming av xantinoksidaseaktivitet, som ikke bør ha noen uheldige effekter med mindre det påvirker samtidige legemidler, særlig 6-merkaptopurin og/eller azatioprin.
Adekvat hydrering for å opprettholde optimal diurese understøtter utskillelsen av allopurinol og dets metabolitter. Hemodialyse kan anvendes dersom det synes nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjonen

ATC-kode: M04A A01

Allopurinol er en xantinoksidasehemmer. Allopurinol og dets hovedmetabolitt oksypurinol senker nivået av urinsyre i plasma og urin ved hemming av xantinoksidase, enzymet som katalyserer

oksideringen av hypoxantin til xantin og xantin til urinsyre. I tillegg til hemmingen av purinkatabolismen hos noen, men ikke alle hyperuremiske pasienter, undertrykkes *de novo* purinbiosyntesen via feedbackhemming av hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferase. Andre metabolitter av allopurinol omfatter allopurinol-ribosid og oksipurinol-7 ribosid.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Allopurinol aktiveres når det gis peroralt, og det blir hurtig absorbert fra øvre del av gastrointestinalkanalen. Studier har påvist allopurinol i blodet 30 til 60 minutter etter dosering. Estimater av biotilgjengelighet varierer fra 67 % til 90 %. Maksimale plasmanivåer av allopurinol oppnås vanligvis ca. 1,5 time etter oral administrasjon av allopurinol, men nivåene faller hurtig og kan knapt påvises etter 6 timer. Maksimale nivåer av oksypurinol oppnås vanligvis etter 3 til 5 timer etter oral administrasjon og vedvarer lenger.

Distribusjon
Allopurinol blir i ubetydelig grad bundet til plasmaproteiner, og derfor antar man at proteinbindingen ikke påvirker clearance signifikant. Tilsynelatende distribusjonsvolum av allopurinol er ca. 1,6 liter/kg som antyder relativt omfattende opptak i vev. Vevskonsentrasjonene av allopurinol er ikke rapportert hos mennesker, men det er sannsynlig at de høyeste konsentrasjonene av allopurinol og oksypurinol vil være i lever og tarmslimhinner hvor xantinoksidaseaktiviteten er høy.

Biotransformasjon
Cirka 20 % av inntatt allopurinol utskilles i feces. Eliminasjonen av allopurinol skjer hovedsakelig ved metabolsk omdannelse til oksypurinol ved hjelp av xantinoksidase og aldehydoksidase, og mindre enn 10 % av uendret allopurinol utskilles i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på ca. 1 til 2 timer.

Oksypurinol er en mindre potent hemmer av xantinoksidase enn allopurinol, men halveringstiden i plasma for oksypurinol er mye lenger. Estimatene er i området fra 13 til 30 timer hos mennesker. Derfor opprettholdes effektiv hemming av xantinoksidase i en 24-timers periode med én enkeltdose av allopurinol daglig. Pasienter med normal nyrefunksjon vil gradvis akkumulere oksypurinol inntil en steady state-konsentrasjon av oksypurinol i plasma er oppnådd. Disse pasientene, som tar 300 mg allopurinol daglig vil vanligvis ha plasmakonsentrasjoner av allopurinol på 5 til 10 mg/liter.

Eliminasjon
Oksypurinol elimineres uendret i urin, men har en lang eliminasjonshalveringstid på grunn av tubulær reabsorpsjon. Rapporterte verdier for eliminasjonshalveringstiden er i området fra 13,6 timer til 29 timer. De store avvikene i disse verdiene kan tilskrives variasjoner i utformingen av studier og/eller kreatininclearance hos pasientene.

*Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon*

Clearance av allopurinol og oksypurinol blir redusert i stor grad hos pasienter med dårlig nyrefunksjon, og det medfører høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon der verdiene for kreatininclearance var mellom 10 og 20 ml/min, viste oksypurinolkonsentrasjoner i plasma på ca. 30 mg/liter etter langtidsbehandling med 300 mg allopurinol daglig. Dette tilsvarer omtrent den konsentrasjonen som ville blitt oppnådd med doser på

600 mg/dag hos personer med normal nyrefunksjon. En dosereduksjon av Allopurinol Sandoz er derfor påkrevet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

*Farmakokinetikk hos eldre*

Kinetikken til legemidlet blir sannsynligvis ikke endret annet enn på grunn av redusert nyrefunksjon (se Farmakokinetikk ved nedsatt nyrefunksjon).

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogene effekter

Én studie av mus som fikk intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på dagene 10 eller 13 i drektighetsperioden medførte fostermisdannelser, men i en lignende studie av rotte som fikk 120 mg/kg på dag 12 i drektighetsperioden ble det ikke observert noen misdannelser. Omfattende studier av høye orale doser av allopurinol hos mus med opptil 100 mg/kg/dag, rotte opptil 200 mg/kg/dag og kaniner opptil 150 mg/kg/dag på dag 8 og 16 i drektighetsperioden ga ingen teratogene effekter.

En *in vitro*-studie som dyrket spyttkjertler fra musefostre for å påvise embryotoksisitet antydet at det ikke kan forventes at allopurinol kan forårsake embryotoksisitet uten også å forårsake maternal toksisitet.

I dyrestudier ga langtidsadministrasjon av høye doser allopurinol dannelse av xantinutfellinger (urolithiasis) som førte til morfologiske endringer i urinveisorganer.

Mutagenese og karsinogenese

Cytogenetiske studier viser at allopurinol ikke induserer kromosomavvik i humane blodceller *in vitro* ved konsentrasjoner opptil 100 mikrogram/ml og *in vivo* ved doser opptil 600 mg/dag over en gjennomsnittlig varighet på 40 måneder.

Allopurinol danner ikke nitrosoforbindelser *in vitro* og påvirker heller ikke lymfocytttransformasjon *in vitro*.

Dokumentasjon fra biokjemiske og andre cytologiske studier tyder sterkt på at allopurinol ikke har skadelige effekter på DNA i noen fase av cellesyklusen og ikke er mutagent.

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

Det er ingen ytterligere ikke-kliniske data som betraktes som relevante for klinisk sikkerhet, utenom de som er tatt med i andre avsnitt av preparatomtalen.

Evaluering av miljørisiko (environmental risk assessment, ERA)
Studier med hensyn på evaluering av miljørisiko har vist at allopurinol kan utgjøre en risiko for vannmiljøet (se pkt. 6.6).

# 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

## 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Magnesiumstearat

## 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

## 6.3 Holdbarhet

3 år

HDPE-beholder:
Holdbarhet etter første åpning: 6 måneder

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletter

| | |
|---|---|
| Blisterpakninger: | PVC/aluminium |
| Pakningsstørrelser: | 20, 30, 50, 60, 100 tabletter<br>30 x 1 tabletter endoseblister |
| Beholder: | HDPE-beholder med PP barnesikret kork eller med PP ikke-barnesikret kork med forsegling. |
| Pakningsstørrelser: | 50, 100, 105, 125, 250, 500 tabletter |

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletter

| | |
|---|---|
| Blisterpakninger: | PVC/aluminium |
| Pakningsstørrelser: | 30, 60, 100 tabletter<br>30 x 1 tabletter endoseblister |
| Beholder: | HDPE-beholder med PP barnesikret kork |
| Pakningsstørrelser: | 100, 105, 125 tabletter |

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUNUMRE

100 mg: 15-10739
300 mg: 15-10740

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19. august 2016
Dato for siste fornyelse: 31. mai 2021

## 10. OPPDATERINGSDATO

17.08.2026