

24. marts 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Allopurinol "Sandoz", tabletter

0. D.SP.NR.
29828

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Allopurinol "Sandoz"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

100 mg

Hver tablet indeholder 100 mg allopurinol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 35 mg lactose (som monohydrat).

300 mg

Hver tablet indeholder 300 mg allopurinol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver tablet indeholder 106 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter

100 mg

Hvide til råhvide, flade, cylinderformede tabletter med delekærv, der er præget med 'I' og '56' på hver sin side af delekærven på den ene side og blanke på den anden side. Diameter: cirka 8 mm.

300 mg

Hvide til råhvide, flade, cylinderformede tabletter med delekærv, der er præget med 'I' og '57' på hver sin side af delekærven på den ene side og blanke på den anden side. Diameter: cirka 11 mm.

Tabletten har kun delekærv for at muliggøre deling af tabletten, så den er nemmere at sluge. Tabletten kan ikke deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

- Alle former for hyperurikæmi, som ikke kan kontrolleres via diæt, herunder sekundær hyperurikæmi af diverse årsager og kliniske komplikationer af hyperurikæmiske tilstande, især manifest urinsyreigigt, uratnefropati og til opløsning og forebyggelse af urinsyresten.
- Behandling af tilbagevendende blandede calciumoxalatsten ved samtidig hyperurikæmi, når væske, diæt og lignende tiltag har svigtet.

Børn og unge

- Sekundær hyperurikæmi af diverse årsager
- Urinsyrenefropati i forbindelse med leukæmi behandling
- Arvelige enzym mangelsygdomme, Lesch-Nyhans syndrom (delvis eller total mangel på hypoxanthin-guaninphosphoribosyltransferase) og mangel på adeninphosphoribosyltransferase.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Behandlingen med Allopurinol "Sandoz" bør opstartes med en lav dosis, f.eks. 100 mg/dag, for at nedsætte risikoen for bivirkninger, og dosis bør kun øges, hvis serumuratesresponsen er utilfredsstillende. Der bør udvises ekstra forsigtighed, hvis nyrefunktionen er nedsat (se *Nedsat nyrefunktion*).

Følgende doseringsplaner anbefales:

100 til 200 mg daglig ved milde tilstande

300 til 600 mg daglig ved moderate tilstande

700 til 900 mg daglig ved alvorlige tilstande

Hvis det er nødvendigt med en dosering baseret på mg/kg legemsvægt, skal der anvendes 2-10 mg/kg legemsvægt/dag.

Pædiatrisk population

100 mg tabletter: Pædiatrisk population \geq 15 kg legemsvægt.

300 mg tabletter: Pædiatrisk population \geq 45 kg legemsvægt.

Børn under 15 år: 10-20 mg/kg legemsvægt/dag, dog højst 400 mg daglig, fordelt på 3 doser.

Brug hos børn er sjældent indiceret, undtagen ved maligne sygdomme (især leukæmi) og visse enzymforstyrrelser, såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Ældre

Da der mangler specifikke data, bør der anvendes den laveste dosis, der giver tilfredsstillende uratreduktion. Der bør udvises særlig opmærksomhed på rådene i afsnittet *Nedsat nyrefunktion* og i pkt. 4.4.

Nedsat nyrefunktion

Eftersom allopurinol og dets metabolitter udskilles via nyrene, kan nedsat nyrefunktion resultere i ophobning af lægemidlet og/eller dets metabolitter og deraf følgende forlænget halveringstid i plasma.

Følgende skema kan anvendes som vejledning i forbindelse med dosisjusteringer ved nedsat nyrefunktion:

Kreatininclearance	Daglig dosis
> 20 ml/min.	normal dosis
10 til 20 ml/min.	100 til 200 mg daglig
< 10 ml/min.	100 mg/dag eller længere dosisintervaller

I tilfælde af svært nedsat nyrefunktion kan det være tilrådeligt at anvende under 100 mg om dagen eller at anvende enkeltdoser på 100 mg med længere mellemrum end en dag.

Hvis der er adgang til faciliteter til monitorering af plasmaoxipurinolkoncentrationerne, bør dosis justeres for at fastholde plasmaniveauerne af oxipurinol under 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

Allopurinol og dets metabolitter fjernes ved nyredialyse. Hvis der er behov for dialyse to til tre gange om ugen, bør det overvejes at anvende en anden doseringsplan med 300-400 mg Allopurinol "Sandoz" umiddelbart efter hver dialyse og ingen doser imellem dialysebehandlingerne.

Nedsat leverfunktion

Der bør anvendes lavere doser hos patienter med nedsat leverfunktion. Det anbefales at udføre regelmæssige leverfunktionstest på de tidlige behandlingsstadier.

Behandling af tilstande med høj uratomsætning, f.eks. neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Det anbefales at korrigere eksisterende hyperurikæmi og/eller hyperurikosuri med Allopurinol "Sandoz" inden opstart af cytotoxisk behandling. Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig hydrering for at opretholde optimal diurese og at forsøge alkalisering af urinen for at øge opløseligheden af urat/urinsyre i urinen. Doseringen af Allopurinol "Sandoz" bør ligge i den lave ende af den anbefalede doseringsplan.

Hvis nyrefunktionen er kompromitteret som følge af uratnefropati eller anden patologi, skal rådene i afsnittet *Nedsat nyrefunktion* følges.

Disse tiltag kan reducere risikoen for aflejring af xanthin og/eller oxipurinol, som komplicerer den kliniske situation. Se også pkt. 4.5 og 4.8.

Anbefalet monitorering

Dosis bør justeres på baggrund af monitorering af serumuratkoncentrationerne og niveauerne af urat/urinsyre i urinen med passende mellemrum.

Administration

Allopurinol "Sandoz" kan indtages oralt en gang om dagen efter et måltid. Hvis den daglige dosis overstiger 300 mg, og der er tydelig gastrointestinal intolerans, kan det være hensigtsmæssigt at fordele den på flere daglige doser.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedssyndrom, SJS og TEN

Overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol kan vise sig på mange forskellige måder, herunder som makulopapulært eksantem, overfølsomhedssyndrom (også kaldet DRESS) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

Disse reaktioner er kliniske diagnoser, og den kliniske fremtræden af disse reaktioner udgør grundlaget for beslutningstagning. Hvis der opstår sådanne reaktioner under behandlingen, bør allopurinol straks seponeres. Det bør ikke forsøges at genoptage behandlingen med allopurinol hos patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttige til behandling af overfølsomhedsreaktioner i huden.

HLA-B*5801-allel

Allel HLA-B*5801 har vist sig at være forbundet med risikoen for udvikling af allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Forekomsten af allel HLA-B*5801 varierer meget mellem forskellige etniske populationer, idet den er op til 20 % i den Han-kinesiske population, 8-15 % i den thailandske population, cirka 12 % i den koreanske population og 1-2 % hos personer af japansk eller europæisk oprindelse. Det bør overvejes at screene for HLA-B*5801 inden opstart af behandling med allopurinol i patientundergrupper, hvor prævalensen af denne allel vides at være høj. Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos sådanne patienter. I tilfælde, hvor der ikke foreligger nogen HLA-B*5801-genotypebestemmelse hos patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse, bør fordelene ved behandling evalueres nøje, og der bør kun iværksættes behandling, hvis de vurderes at opveje de potentielle øgede risici. Brugen af genotypebestemmelse er ikke undersøgt i andre patientpopulationer. Hvis patienten vides at være bærer af HLA-B*5801 (især patienter af Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse), bør der ikke opstartes behandling med allopurinol, medmindre der ikke er andre passende behandlingsmuligheder, og fordelene forventes at opveje risiciene. Der skal udvises ekstra opmærksomhed ved tegn på overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN, og patienten bør informeres om behovet for straks at stoppe behandlingen i tilfælde af symptomer.

SJS/TEN kan stadig forekomme hos patienter, der testes negative for HLA-B*5801, uanset deres etniske oprindelse.

Kronisk nedsat nyrefunktion

Kronisk nedsat nyrefunktion og samtidig brug af diuretika, især thiazider, er blevet forbundet med en øget risiko for allopurinol-induceret SJS-/TEN-syndrom og andre svære overfølsomhedsreaktioner.

Nedsat lever- eller nyrefunktion

Der bør anvendes lavere doser hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. (Se pkt. 4.2). Patienter i behandling for hypertension eller hjerteinsufficiens, for eksempel med diuretika eller ACE-hæmmere, kan samtidig have en vis nedsættelse af nyrefunktionen, og allopurinol bør anvendes med forsigtighed i denne gruppe.

Asymptomatisk hyperurikæmi i sig selv anses normalt ikke som en indikation for brug af allopurinol. Tilstanden kan korrigeres med væske- og kostændringer ledsaget af behandling af den underliggende årsag.

Akutte urinsyregigtanfald

Der bør ikke iværksættes behandling med allopurinol, før et akut urinsyregigtanfald er fuldstændig forsvundet, da det kan udløse yderligere anfald.

På de tidlige behandlingsstadier med Allopurinol "Sandoz" kan der udløses et akut anfald af urinsyregigt, ligesom det er tilfældet med urikosurika. Det anbefales derfor at give profylakse med et passende antiinflammatorisk middel eller colchicin i mindst en måned. Der bør søges oplysninger om passende dosering og advarsler og forsigtighedsregler i litteraturen.

Hvis der udvikles akutte anfald hos patienter i allopurinolbehandling, bør behandlingen fortsættes med samme dosis, samtidig med at det akutte anfald behandles med et velegnet antiinflammatorisk middel.

Xanthin-aflejring

I situationer, hvor hastigheden af uratdannelse er kraftigt forøget (f.eks. malign sygdom og behandling heraf og Lesch-Nyhans syndrom), kan den absolutte koncentration af xanthin i urinen i sjældne tilfælde stige så meget, at der aflejres xanthin i urinvejene. Denne risiko kan minimeres ved hjælp af tilstrækkelig hydrering for at opnå optimal urinfortynding.

Fastkiling af urinsyrenyresten

Adækvat behandling med Allopurinol "Sandoz" vil resultere i opløsning af store urinsyresten i nyrebækkenet med en forsvindende lille risiko for fastkiling i urinlederen.

Thyroideaforstyrrelser

Der er set øgede TSH-værdier (>5,5 µIE/ml) hos patienter i langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i et langvarigt forlængelsesstudie med åben behandling. Der skal udvises forsigtighed, når allopurinol anvendes hos patienter med forandringer i thyroideafunktionen.

Allopurinol "Sandoz" indeholder lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Cytostatika

Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig administration af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer administreres alene.

Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.

Aluminiumhydroxid

Allopurinol kan have nedsat virkning, hvis det tages samtidig med aluminiumhydroxid. Der bør være et mellemrum på mindst 3 timer mellem indtagelse af de to lægemidler.

6-mercaptopurin og azathioprin

Azathioprin metaboliseres til 6-mercaptopurin, der inaktiveres af virkningen af xanthinoxidase. Når 6-mercaptopurin eller azathioprin gives samtidig med allopurinol, bør dosen af 6-mercaptopurin eller azathioprin reduceres til 25 % af den sædvanlige dosis, fordi hæmningen af xanthinoxidase forlænger deres aktivitet.

Vidarabin (adeninarabinosid)

Der er evidens, der tyder på, at vidarabins halveringstid i plasma øges ved tilstedeværelse af allopurinol. Når de to lægemidler anvendes samtidig, skal der udvises ekstra opmærksomhed på forstærkede toksiske virkninger.

Salicylater og urikosurika

Oxipurinol, som er den primære metabolit af allopurinol, og som i sig selv er terapeutisk aktiv, udskilles via nyrerne på samme måde som urat. Derfor kan lægemidler med urikosurisk aktivitet, såsom probenecid eller store salicylatdoser, medvirke til, at oxipurinol udskilles hurtigere. Dette kan føre til nedsat terapeutisk virkning af allopurinol, men relevansen heraf må vurderes i hvert enkelt tilfælde.

Chlorpropamid

Hvis allopurinol gives samtidig med chlorpropamid hos patienter med ringe nyrefunktion, kan der være en øget risiko for forlænget hypoglykæmisk virkning, fordi allopurinol og chlorpropamid kan konkurrere om udskillelsen i nyretubuli.

Antikoagulantia af coumarintypen

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om øget virkning af warfarin og andre antikoagulantia af coumarintypen ved samtidig administration af allopurinol. Derfor skal alle patienter, der får antikoagulantia, monitoreres nøje.

Phenytoin

Allopurinol kan hæmme den hepatiske oxidering af phenytoin, men den kliniske betydning er ikke klarlagt.

Theophyllin

Der er rapporteret om hæmning af metabolismen af theophyllin. Mekanismen bag denne interaktion kan skyldes, at xanthinoxidase er involveret i biotransformationen af theophyllin hos mennesker. Theophyllinniveauerne bør monitoreres i starten af behandlingen med allopurinol og i forbindelse med dosisøgninger.

Ampicillin/amoxicillin

Der er rapporteret om en øget forekomst af hududslæt hos patienter, der får ampicillin eller amoxicillin samtidig med allopurinol, i forhold til patienter, der ikke får begge lægemidler. Årsagen til den indberettede sammenhæng er ikke fastlagt. Det anbefales dog, at der om muligt anvendes andre lægemidler end ampicillin eller amoxicillin hos patienter, der får allopurinol.

Ciclosporin

Der er indberetninger, der tyder på, at plasmakoncentrationen af ciclosporin kan være forøget ved samtidig behandling med allopurinol. Der bør tages højde for muligheden for øget ciclosporintoksicitet ved samtidig administration af lægemidlerne.

Didanosin

Hos raske frivillige og hiv-patienter, der fik didanosin, var C_{max} og AUC-værdierne af plasmadidanosin cirka fordoblet ved samtidig behandling med allopurinol (300 mg daglig). Den terminale halveringstid var upåvirket. Samtidig administration af disse to lægemidler frarådes generelt. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, kan det være nødvendigt at reducere dosen af didanosin, og patienterne bør holdes under tæt monitorering.

Diuretika

Der er rapporteret om interaktioner mellem allopurinol og furosemid, som forårsager øgede koncentrationer af serumurat og plasmaoxypurinol. Der er rapporteret om en øget risiko for overfølsomhed, når allopurinol gives sammen med diuretika, særligt med thiazider og særligt hos personer med nedsat nyrefunktion.

Angiotensinkonverterende enzyhmæmmere (ACE-hæmmere)

Der er rapporteret om en øget risiko for overfølsomhed, når allopurinol gives sammen med ACE-hæmmere, særligt hos personer med nedsat nyrefunktion.

Captopril

Ved samtidig administration af allopurinol og captopril kan risikoen for hudreaktioner være forøget, især i tilfælde af kronisk nyresvigt.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er utilstrækkelig evidens for sikkerheden af allopurinol hos gravide kvinder. Reproduktionstoksicitetsstudier hos dyr har vist modstridende resultater (se pkt. 5.3). Bør kun anvendes under graviditet, hvis der ikke er noget sikkert alternativ, og hvis sygdommen i sig selv indebærer en risiko for moderen eller det ufødte barn.

Amning

Allopurinol og dets metabolit oxipurinol udskilles i human mælk. Det frarådes at anvende allopurinol under amning. Der er påvist koncentrationer på 1,4 mg/liter allopurinol og 57,3 mg/liter oxipurinol i modermælk fra kvinder, der tog allopurinol 300 mg/dag. Der er dog ingen data vedrørende virkningerne af allopurinol eller dets metabolitter hos det ammede barn.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med allopurinol seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Da der er rapporteret om bivirkninger, såsom vertigo, dødsighed og ataksi, hos patienter i behandling med allopurinol, skal patienterne udvise forsigtighed, før de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er rimelige sikre på, at allopurinol ikke påvirker deres evne til at udføre sådanne aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Der foreligger ingen nyere klinisk dokumentation for dette lægemiddel, der kan anvendes i beregningen af bivirkningshyppigheden. Hyppigheden af bivirkninger kan variere med dosis og ved kombination med andre lægemidler.

De nedenfor tildelte hyppighedskategorier er estimeret, da der for de fleste reaktioners vedkommende ikke foreligger tilstrækkelige data til at beregne hyppigheden. Bivirkninger, der er identificeret i forbindelse med overvågningen efter markedsføringen, blev vurderet at være sjældne eller meget sjældne. Der er benyttet følgende konvention til klassificering af hyppigheden:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (frekvens kan ikke fastslås ud fra tilgængelige data)

Hyppigheden af bivirkninger er højere ved nyre- og/eller leversygdom.

Tabel 1 Bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget sjælden	Byld
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Aranulocytose ¹ Aplastisk anæmi ¹ Thrombocytopeni ¹
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed ²
	Meget sjælden	Angioimmunoblastær lymfadenopati ³ Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden	Diabetes mellitus Hyperlipidæmi
Psykiske forstyrrelser	Meget sjælden	Depression
Nervesystemet	Meget sjælden	Koma Paralyse Ataksi Perifer neuropati Paræstesi Døsighed Hovedpine Dysgeusi
	Ikke kendt	Aseptisk meningitis
Øjne	Meget sjælden	Katarakt Nedsat syn Makulopati

Øre og labyrint	Meget sjælden	Vertigo
Hjerte	Meget sjælden	Angina pectoris Bradykardi
Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Hypertension
Mave-tarm-kanalen	Ikke almindelig	Opkastning ⁴ Kvalme ⁴ Diarré
	Meget sjælden	Hæmatemese Steatorré Stomatitis Ændret afføringsmønster
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Abnorme leverværdier ⁵
	Sjælden	Hepatitis (inklusive levernekrose og granulomatøs hepatitis) ⁵
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Sjælden	Stevens-Johnson's syndrom/toksisk epidermal nekrolyse ⁶
	Meget sjælden	Angioødem ⁷ Medicinudslæt Alopeci Ændret hårfarve
Nyrer og urinveje	Meget sjælden	Hæmaturi Azotæmi
Det reproduktive system og mammae	Meget sjælden	Mandlig infertilitet Erekttil dysfunktion Gynækomasti
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget sjælden	Ødem Utilpashed Asteni Pyreksi ⁸
Undersøgelser	Almindelig	Øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet ⁹

¹ Der er modtaget meget sjældne rapporter om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, særligt hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, hvilket understreger behovet for særlig omhyggelighed i denne patientgruppe.

² En forsinket overfølsomhedsforstyrrelse, der berører flere organer (kaldet overfølsomhedssyndrom eller DRESS), og som er forbundet med feber, udslæt, vaskulitis, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, abnorme leverfunktionsværdier og *vanishing bile duct syndrome* (et syndrom, hvor de intrahepatiske galdegange nedbrydes og forsvinder), optræder i diverse kombinationer. Der kan også ses påvirkning af andre organer (f.eks. lever, lunger, nyrer, bugspytkirtel, myokardium og tyktarm). Sådanne reaktioner kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af behandlingen, og i så tilfælde bør allopurinol seponeres **OMGÅENDE** og **PERMANENT**.

Det bør ikke forsøges at genoptage behandlingen med allopurinol hos patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttige til behandling af overfølsomhedsreaktioner i huden. I de tilfælde, hvor der er opstået generaliserede

overfølsomhedsreaktioner, har det som regel været hos patienter med nyre- og/eller leversygdom, især når udfaldet var fatalt.

- 3 Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af angioimmunoblastær lymfadenopati efter biopsi af generaliseret lymfadenopati. Det synes at være reversibelt ved seponering af allopurinol.
- 4 I tidlige kliniske studier blev der rapporteret om kvalme og opkastning. Yderligere rapporter tyder på, at denne reaktion ikke udgør et betydeligt problem, og at den kan undgås ved at tage allopurinol efter måltiderne.
- 5 Der er rapporteret om hepatisk dysfunktion uden åbenlyse tegn på mere generaliseret overfølsomhed.
- 6 Hudreaktioner er de mest almindelige reaktioner og kan opstå på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. Der kan være tale om pruritiske, makulopapulære, undertiden skællende, undertiden purpuriske og sjældent eksfoliative reaktioner, såsom Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN). Allopurinol bør seponeres **OMGÅENDE**, hvis der opstår sådanne reaktioner. Risikoen for SJS og TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner er størst i de første behandlingsuger. De bedste resultater i forbindelse med behandling af sådanne reaktioner opnås ved tidlig diagnosticering og øjeblikkelig seponering af det mistænkte lægemiddel. Når der er opnået bedring af milde reaktioner, kan behandlingen med allopurinol om ønsket genoptages med en lavere dosis (f.eks. 50 mg/dag), som øges gradvist. Allel HLA-B*5801 har vist sig at være forbundet med risikoen for udvikling af allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Brugen af genotypebestemmelse som screeningsværktøj med henblik på at træffe beslutninger vedrørende allopurinolbehandling er ikke klarlagt. Hvis udslættet vender tilbage, bør allopurinol seponeres **PERMANENT**, da der kan opstå mere alvorlig overfølsomhed (se *Immunsystemet*). Hvis SJS/TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner ikke kan udelukkes, må allopurinol **IKKE** genoptages, da det indebærer en risiko for en alvorlig eller endog fatal reaktion. Den kliniske diagnosticering af SJS/TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner danner grundlaget for beslutningstagningen.
- 7 Der er rapporteret om angioødemer med og uden tegn og symptomer på en mere generaliseret overfølsomhedsreaktion.
- 8 Der er rapporteret om feber med og uden tegn og symptomer på en mere generaliseret overfølsomhedsreaktion over for allopurinol (se *Immunsystemet*).
- 9 Forekomsten af øget thyroideastimulerende hormon (TSH) i de relevante studier havde ingen indvirkning på niveauerne af frit T4 eller havde TSH-niveauer, der tydede på subklinisk hypothyroidisme.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Der er rapporteret om indtagelse af op til 22,5 g allopurinol uden bivirkninger. Hos en patient, der havde indtaget 20 g allopurinol, omfattede de indberettede symptomer og tegn kvalme, opkastning, diarré og svimmelhed. Patienten kom sig efter almene understøttende tiltag.

Behandling

Massiv absorption af Allopurinol "Sandoz" kan føre til betydelig hæmning af xanthinoxidaseaktiviteten. Dette bør ikke medføre andre uønskede virkninger end påvirkning af samtidigt administrerede lægemidler, især 6-mercaptopurin og/eller azathioprin.

Adækvat hydrering med opretholdelse af optimal diurese fremmer udskillelsen af allopurinol og dets metabolitter. Hæmodialyse kan anvendes, hvis det vurderes at være nødvendigt.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: M 04 AA 01. Midler mod arthritis urica, midler, der hæmmer urinsyreproduktionen.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Allopurinol er en xanthinoxidasehæmmer. Allopurinol og dets primære metabolit, oxipurinol, reducerer niveauet af urinsyre i plasma og urin via hæmning af xanthinoxidase, som er det enzym, der katalyserer oxideringen af hypoxanthin til xanthin og af xanthin til urinsyre. Udover hæmningen af purinkatabolismen hos visse, men ikke alle hyperurikæmiske patienter, undertrykkes de novo-purinbiosyntesen via feedback-hæmning af hypoxanthin-guaninphosphoribosyltransferase. Allopurinols øvrige metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oxipurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Allopurinol er aktivt, når det indgives oralt, og det absorberes hurtigt fra den øvre mave-tarm-kanal. I studier er der detekteret allopurinol i blodet 30-60 minutter efter administration. Biotilgængeligheden estimeres at være fra 67 % til 90 %. De maksimale plasmaniveauer af allopurinol opnås som regel cirka 1,5 time efter oral administration af allopurinol, men de falder hurtigt og kan knap spores efter 6 timer. De maksimale niveauer af oxipurinol indtræder som regel 3-5 timer efter oral administration af allopurinol og er meget mere vedholdende.

Fordeling

Allopurinol bindes i ubetydelig grad til plasmaproteiner, og derfor forventes variationer i proteinbindingen ikke at ændre clearance betydeligt. Allopurinols tilsyneladende distributionsvolumen er cirka 1,6 liter/kg, hvilket tyder på relativt omfattende optagelse i vævene. Der er ingen indberetninger om allopurinolkoncentrationer i væv hos mennesker, men det er sandsynligt, at allopurinol og oxipurinol vil være til stede i de højeste koncentrationer i leveren og tarmslimhinderne, hvor xanthinoxidase har høj aktivitet.

Biotransformation

Cirka 20 % af indtaget allopurinol udskilles via fæces. Allopurinol elimineres primært ved metabolisk omdannelse til oxipurinol via xanthinoxidase og aldehydoxidase, og under

10 % af det uomdannede allopurinol udskilles via urinen. Plasmahalveringstiden for allopurinol er ca. 1 til 2 timer.

Oxipurinol er en mindre potent hæmmer af xanthinoxidase end allopurinol, men plasmahalveringstiden for oxipurinol er meget længere. Den vurderes at være fra 13 til 30 timer hos mennesker. Der opretholdes derfor effektiv hæmning af xanthinoxidase over en 24-timers periode med en enkelt daglig dosis allopurinol. Hos patienter med normal nyrefunktion vil oxipurinol gradvist akkumuleres, indtil der opnås steady state af oxipurinol i plasma. Sådanne patienter, der tager 300 mg allopurinol om dagen, vil generelt have plasmaoxipurinolkoncentrationer på 5-10 mg/liter.

Elimination

Oxipurinol elimineres uomdannet i urinen, men har en lang eliminationshalveringstid, fordi det gennemgår tubulær reabsorption. De indberettede eliminationshalveringstider varierer fra 13,6 timer til 26 timer. Den store forskel i disse tider kan skyldes variationer i studierne design og/eller patienternes kreatininclearance.

Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion

Udskillelsen af allopurinol og oxipurinol er kraftigt nedsat hos patienter med ringe nyrefunktion, hvilket resulterer i højere plasmaniveauer ved kronisk behandling. Patienter med nedsat nyrefunktion og kreatininclearance-værdier mellem 10 og 20 ml/min. udviste oxipurinolkoncentrationer i plasma på cirka 30 mg/liter efter langvarig behandling med 300 mg allopurinol om dagen. Dette svarer cirka til den koncentration, der normalt ville blive opnået med doser på 600 mg/dag hos patienter med normal nyrefunktion. Derfor skal allopurinoldosen reduceres hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetik hos ældre

Der forventes ingen anden indvirkning på lægemidlets kinetik end indvirkningen af nedsat nyrefunktion (se *Farmakokinetik ved nedsat nyrefunktion*).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Teratogenicitet

I et studie med mus, der fik intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på gestationsdag 10 eller 13, blev der set føtale abnormiteter, men i et lignende studie med rotter, der fik 120 mg/kg på gestationsdag 12, blev der ikke set nogen abnormiteter. I omfattende studier medførte høje orale allopurinoldoser på op til 100 mg/kg/dag hos mus, op til 200 mg/kg/dag hos rotter og op til 150 mg/kg/dag hos kaniner i løbet af gestationsdag 8 til 16 ingen teratogene virkninger.

Et *in vitro*-studie med brug af føtale spytkirtler fra mus i kultur med henblik på detektering af embryotoksicitet viste, at allopurinol ikke forventes at forårsage embryotoksicitet uden også at forårsage maternel toksicitet.

I dyrestudier resulterede langvarig brug af høje doser allopurinol i udfældning af xanthin (urolithiasis), hvilket resulterede i morfologiske forandringer i urinførende organer.

Der findes ingen andre prækliniske data, der forventes at være relevante for den kliniske sikkerhed, end dem, der allerede er nævnt i andre punkter af dette produktresumé.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

HDPE-beholder

Efter første åbning: 6 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

PVC/Alu blisterpakning

Pakningsstørrelser

100 mg: 20, 30, 50, 60 og 100 stk. samt 30×1 stk. som enkeltdosisblister
300 mg: 30, 60 og 100 stk. samt 30×1 stk. som enkeltdosisblister.

HDPE-beholder med børnesikret PP-låg eller PP-låg uden børnesikring med induktionsforsegling.

Pakningsstørrelser

100 mg: 50, 100, 105, 125, 250 og 500 stk.

HDPE-beholder med børnesikret PP-låg

Pakningsstørrelser

300 mg: 100, 105 og 125 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER/NUMRE**
100 mg: 56120
300 mg: 56121
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
29. juni 2016
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
24. marts 2022