

 6. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Allopurinol "Accord", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30918

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Allopurinol "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 100 mg allopurinol.

Hver tablet indeholder 300 mg allopurinol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 100 mg tablet indeholder 33 mg lactose (som monohydrat).

Hver 300 mg tablet indeholder 99 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

**100 mg tabletter:** Hvid til offwhite, rund, bikonveks tablet uden overtræk, med inskriptionen "AW" på den ene side og jævn på den anden side, med en diameter på ca. 8,0 mm.

**300 mg tabletter:** Hvid til offwhite, rund, bikonveks tablet uden overtræk, med facetsleben kant og inskriptionen "AX" på den ene side og jævn på den anden side, med en diameter på ca. 11,2 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Allopurinol "Accord" er indiceret til reduktion af urat/urinsyredannelse ved tilstande, hvor urat/urinsyreaflejring allerede forekommer (f.eks. ved arthritis urica, hud-tophi og nefrolitiasis) eller er en forudsigelig klinisk risiko (f.eks. ved behandling af malignitet, der potentielt kan føre til akut urinsyrenefropati).

De væsentligste kliniske tilstande, hvor urat/urinsyreaflejring kan forekomme, er:

* Idiopatisk artritis
* Urinsyresten
* Akut urinsyrenefropati
* Neoplastisk sygdom og myeloproliferativ sygdom med høj celleomsætning, hvor høje uratniveauer forekommer enten spontant eller efter cytotoksisk behandling
* Visse enzymlidelser, der fører til overproduktion af urat, for eksempel:
* Hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase, herunder Lesch-Nyhans syndrom
* Glucose-6-phosphatase, herunder glycogen storage disease
* Phosphoribosyl-pyrophosphat-synthetase
* Phosphoribosyl-pyrophosphat-amidotransferase
* Adenin-phosphoribosyl-transferase

Allopurinol "Accord" er indiceret til behandling af 2, 8-dihydroxyadenin (2, 8-DHA)-nyresten relateret til manglende adenin-phosphoribosyl-tranferase-aktivitet.

Allopurinol "Accord" er indiceret til behandling af recidiverende blandede calciumoxalatnyresten ved tilstedeværelse af hyperurikosuri, hvor væske, diæt og lignende tiltag er slået fejl.

Børn og unge

* Sekundær hyperurikæmi af anden oprindelse
* Urinsyrenefropati under behandling af leukæmi
* Arvelige enzymmangel-lidelser, Lesch-Nyhans syndrom (partiel eller total hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase-mangel) og adenin-phosophoribosyl-transferase-mangel.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne*

Behandling med Allopurinol "Accord" bør påbegyndes med en lav dosis, f.eks. 100 mg/dag, for at reducere risikoen for bivirkninger, og dosis bør kun sættes op, hvis der er utilfredsstillende serumuratrespons. Der bør udvises særlig opmærksomhed ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 *Nedsat nyrefunktion*). Følgende dosisplan foreslås:

100 til 200 mg daglig i milde tilfælde

300 til 600 mg daglig i moderat alvorlige tilfælde

700 til 900 mg daglig i alvorlige tilfælde.

For at reducere uønskede gastrointestinale virkninger skal doser på over 300 mg gives som delte doser, der ikke overskrider 300 mg på noget tidspunkt. Hvis dosering på grundlag af mg/kg kropsvægt er påkrævet, bør 2 til 10 mg/kg kropsvægt/dag anvendes.

*Råd vedrørende monitoring*

Dosis bør justeres på baggrund af monitorering af serumuratkoncentrationer og urat i urinen/urinsyre-niveauer med passende intervaller.

Særlige populationer

*Ældre*

Da der ikke foreligger specifikke data, skal den laveste dosis, der giver en tilfredsstillende uratreduktion, anvendes. Man skal være særligt opmærksom på rådene i pkt. 4.2 *Nedsat nyrefunktion* og pkt. 4.4.

*Nedsat nyrefunktion*

Da allopurinol og dets metabolitter udskilles via nyrerne, kan nedsat nyrefunktion føre til ophobning af allopurinol og/eller dets metabolitter med deraf følgende forlængelse af plasmahalveringstiden. Følgende skema kan tjene som retningslinje for voksne:

|  |  |
| --- | --- |
| Kreatininclearance (normal værdi: 60 til 120 ml/min.) | Dosis ved nedsat nyrefunktion |
| >20 ml/min. | normal dosis |
| 10 til 20 ml/min. | 100 til 200 mg per dag |
| <10 ml/min. | 100 mg/dag eller længere dosisintervaller |

Hvis der er faciliteter til monitorering af oxipurinolkoncentrationen i plasma, bør dosis justeres, så der bibeholdes et oxipurinolniveau i plasma på under 100 μmol/l (15,2 mg/l).

Allopurinol og dets metabolitter fjernes ved nyredialyse. Hvis dialyse er nødvendig 2-3 gange om ugen, bør det overvejes at følge en alternativ doseringsplan med 300-400 mg allopurinol umiddelbart efter hver dialyse og intet i det mellemliggende tidsrum.

*Nedsat leverfunktion*

Der bør anvendes reduceret dosis hos patienter med nedsat leverfunktion. Periodiske leverfunktionstests i løbet af behandlingens tidlige stadier anbefales.

*Behandling af lidelser med høj uratomsætning, f.eks. neoplasi og Lesch-Nyhans syndrom*

Dosis af allopurinol bør være i den lave ende i forhold til de anbefalede doser.

Hvis uratnefropati eller anden patologi har kompromitteret nyrefunktionen, bør de råd, der gives i pkt. 4.2 *Nedsat nyrefunktion,* følges.

Disse trin kan måske reducere risikoen for, at xanthin- og/eller oxipurinolaflejring komplicerer den kliniske situation. Se også pkt. 4.5 og pkt. 4.8.

*Pædiatrisk population*

Børn og unge under 15 år: 10 til 20 mg/kg kropsvægt/dag op til et maksimum på 400 mg daglig fordelt på tre doser. Anvendelse til børn er sjældent indiceret, undtagen i maligne tilfælde (især leukæmi) og ved visse enzymlidelser såsom Lesch-Nyhans syndrom.

Administration

Allopurinol "Accord" skal tages oralt. For at øge den gastrointestinale tolerabilitet anbefales det, at tabletterne tages efter et måltid. Hvis den daglige dosis overstiger 300 mg, kan en doseringsplan med delt dosis være på sin plads (se dosering).

**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, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)*

 Overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol kan manifestere sig på mange forskellige måder, inklusive makulopapuløst exanthem, overfølsomhedssyndrom (også kendt som DRESS) og Stevens-Johnsons Syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Disse reaktioner er kliniske diagnoser, og deres kliniske manifestationer skal danne grundlag for beslutningstagningen. Allopurinol skal seponeres øjeblikkeligt, hvis sådanne reaktioner opstår på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen.

 Behandling med allopurinol bør ikke forsøges igen hos patienter med tidligere overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være gavnlige ved behandling af hudreaktioner, der skyldes overfølsomhed (se pkt. 4.8 *Bivirkninger – Immunsystemet og Hud og subkutane væv*).

 *HLA-B\*5801-allelen*

Det er påvist, at HLA-B\*5801-allelen er forbundet med en risiko for at udvikle allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen af HLA-B\*5801-allelen varierer meget mellem etniske populationer: op til 20 % i den han-kinesiske befolkning, 8-15 % i den thailandske befolkning, ca. 12 % i den koreanske befolkning og 1-2 % hos personer af japansk eller europæisk oprindelse. Screening for HLA-B\*5801 bør overvejes inden behandling med allopurinol påbegyndes hos patientundergrupper, hvor prævalensen af denne allel vides at være høj. Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos disse 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 vurderes nøje, og behandling bør kun påbegyndes, hvis det vurderes, at de opvejer den potentielt øgede risiko. Brugen af genotypebestemmelse er ikke fastlagt i andre patientpopulationer. Hvis det vides, at patienten er bærer af HLA-B\*5801 (især hvis han/hun er af han-kinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse), bør behandling med allopurinol ikke påbegyndes, medmindre der ikke er andre passende behandlingsmuligheder, og fordelene vurderes at opveje risiciene. Der skal udvises ekstra opmærksomhed over for tegn på overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN, og patienten bør informeres om, at behandlingen straks skal stoppes i tilfælde af symptomer.

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

*Nedsat nyre- eller leverfunktion*

Der bør gives nedsat dosis til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Patienter i behandling for hypertension eller hjerteinsufficiens, f.eks. med diuretika eller ACE-hæmmere, kan samtidig have nedsat nyrefunktion, og allopurinol bør anvendes med forsigtighed til denne gruppe.

Det er tilrådeligt at korrigere eksisterende hyperurikæmi og/eller hyperurikosuri med Allopurinol "Accord" før påbegyndelse af cytotoksisk behandling. Det er vigtigt ar sikre passende hydrering for at bibeholde optimal diurese og for at tilstræbe alkalinisering af urinen for at øge opløseligheden af urat i urinen/urinsyre.

Kronisk nyreinsufficiens og samtidig brug af diuretika, i særdeleshed thiazider, har været associeret med en øget risiko for allopurinol-induceret SJS/TEN og andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

*Asymptomatisk hyperurikæmi*

Asymptomatisk hyperurikæmi *per se* indicerer generelt ikke brug af allopurinol. Væske- eller diætændringer med håndtering af den underliggende årsag kan måske korrigere lidelsen.

*Akutte anfald af arthritis urica*

Behandling med allopurinol bør ikke påbegyndes, før et eventuelt akut anfald af arthritis urica har fortaget sig fuldstændig, da yderligere anfald kan blive udløst.

I de tidlige stadier af behandling med allopurinol, ligesom med urikosuriske midler, kan et akut anfald af arthritis urica blive udløst. Det er derfor tilrådeligt at forebygge med et passende antiinflammatorisk middel eller colchicin i mindst en måned. Litteraturen bør konsulteres vedrørende detaljerne med hensyn til passende dosering og forsigtighedsregler og advarsler.

Hvis akutte anfald opstår hos patienter, der får allopurinol, bør behandlingen fortsætte med samme dosis, mens det akutte anfald behandles med et passende antiinflammatorisk middel.

*Aflejring af xanthin*

Ved lidelser, hvor hastigheden af uratdannelsen er kraftigt forøget (f.eks. ved malign sygdom og behandling af denne, Lesch-Nyhans syndrom), kan den absolutte koncentration af xanthin i urinen i sjældne tilfælde stige så meget, at der sker en aflejring i urinvejene. Denne risiko kan minimeres ved tilstrækkelig hydrering for at opnå optimal fortynding af urinen.

*Fastkilen af urinsyrenyresten*

Passende behandling med allopurinol vil føre til opløsning af store nyresten, med en lille risiko for at de kiler sig fast i ureter.

*Thyroideaforstyrrelser*

Forhøjede TSH-værdier (> 5,5 mikroIE/ml) er observeret hos patienter i langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i et langvarigt, ikke-blindet forlængelsesstudie. Der skal udvises forsigtighed, når allopurinol anvendes hos patienter med ændringer i thyroideafunktionen.

Samtidig brug af allopurinol og 6-mercaptopurin eller azathioprin bør undgås, da der er rapporteret om dødelige tilfælde (se pkt. 4.5).

*Lactose*

Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactase-mangel eller glukose/galactose-malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

*6-mercaptopurin og azathioprin*

Azathioprin metaboliseres til 6-mercaptopurin, der gøres inaktivt af virkningen af xanthinoxidase. Når 6-mercaptopurin eller azathioprin gives samtidig med allopurinol, en xanthinoxidasehæmmer, bør der kun gives en fjerdedel af den sædvanlige dosis 6-mercaptopurin eller azathioprin, da hæmning af xanthinoxidasen vil forlænge deres aktivitet. Serumkoncentrationen af 6- mercaptopurin eller azathioprin kan nå toksiske niveauer med deraf følgende livstruende pancytopeni og myelosuppression, når disse lægemidler gives sammen med allopurinol. Derfor bør samtidig brug af allopurinol og 6-mercaptopurin eller azathioprin undgås. Hvis samtidig administration af 6-mercaptopurin eller azathioprin er klinisk nødvendigt, skal doseringen af 6-mercaptopurin eller azathioprin reduceres til en fjerdedel (25 %) af den sædvanlige dosis, og hyppig hæmatologisk monitorering skal tilsikres (se pkt. 4.4).

Patienter skal rådes til at indberette ethvert tegn eller symptom på knoglemarvssuppression (uforklarlige blå mærker eller blødning, ondt i halsen, feber).

*Vidarabin (adeninarabinosid)*

Der er evidens, der tyder på, at vidarabins plasmahalveringstid forlænges ved tilstedeværelse af allopurinol. Når de to lægemidler anvendes samtidig, er særlig årvågenhed påkrævet, så forstærkede toksiske virkninger identificeres.

*Salicylater og urikosuriske midler*

Oxypurinol, metabolitten af allopurinol og selv terapeutisk aktivt, udskilles af nyrerne på samme måde som urat. Derfor kan lægemidler med urikosurisk aktivitet såsom probenecid eller høje doser salicylater fremskynde udskillelsen af oxypurinol. Dette kan nedsætte allopurinols terapeutiske aktivitet, men vigtigheden skal vurderes i hvert enkelt tilfælde.

*Chlorpropamid*

Hvis allopurinol gives samtidig med chlorpropamid i tilfælde med nedsat nyrefunktion, kan der være øget risiko for forlænget hypoglykæmisk aktivitet, fordi allopurinol og chlorpropamid kan konkurrere om udskillelse i de renale tubuli.

*Cumarin-antikoagulanter*

Der er i sjældne tilfælde rapporteret øget virkning af warfarin og andre cumarin-antikoagulanter ved samtidig administration med allopurinol. Derfor skal alle patienter, som får antikoagulanter, monitoreres nøje.

*Phenytoin*

Allopurinol kan nedsætte hepatisk oxidation af phenytoin, men den kliniske betydning af dette er ikke blevet påvist.

*Theophyllin*

Der er rapporteret hæmning af metaboliseringen af theophyllin. Denne interaktions­mekanisme kan forklares ved, at xanthinoxidase er involveret i biotransformationen af theophyllin hos mennesker. Theophyllin-niveauerne skal monitoreres hos patienter, der påbegynder behandling med allopurinol, eller hvis dosis øges.

*Ampicillin/Amoxicillin*

Der er rapporteret øget hyppighed af hududslæt hos patienter behandlet med ampicillin eller amoxicillin samtidig med allopurinol sammenlignet med patienter, der ikke har fået begge lægemidler. Årsagen til den rapporterede forbindelse er ikke blevet fastslået. Det anbefales dog, at patienter, som behandles med allopurinol, får et alternativ til ampicillin eller amoxicillin, hvis det er muligt.

*Cytostatika*

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

Monitorering af blodtal skal derfor udføres med regelmæssige mellemrum.

*Ciclosporin*

Rapporter tyder på, at plasmakoncentrationen af ciclosporin kan være øget ved samtidig behandling med allopurinol. Muligheden for øget ciclosporintoksicitet skal tages i betragtning, hvis disse lægemidler gives samtidig.

*Didanosin*

Hos raske frivillige forsøgspersoner og HIV-patienter, som fik didanosin, var værdierne for didanosins maksimale plasmakoncentration (Cmax) og arealet under kurven (AUC) ca. fordoblet ved samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligt) uden påvirkning af den terminale halveringstid.

Derfor kan det være nødvendigt at nedsætte dosen af didanosin, når didanosin anvendes samtidig med allopurinol.

*Diuretika*

Der er rapporteret interaktion mellem allopurinol og furosemid, der resulterer i øgede koncentrationer af urat i serum og oxipurinol i plasma.

En øget risiko for overfølsomhed er blevet rapporteret, når allopurinol gives sammen med diuretika, især thiazider og især ved nedsat nyrefunktion.

*Hæmmere af angiotensin-konverterende enzym (ACE-hæmmere)*

Der er rapporteret øget risiko for overfølsomhed, når allopurinol anvendes sammen med ACE-hæmmere, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Aluminiumhydroxid*

Hvis aluminiumhydroxid tages samtidig med allopurinol, kan det nedsætte effekten af allopurinol.

Der bør være et interval på mindst 3 timer mellem indtagelse af disse lægemidler.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger utilstrækkelige kliniske data vedrørende allopurinols virkning på fertiliteten.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af allopurinol til gravide kvinder, men det har været anvendt bredt i mange år tilsyneladende uden negative konsekvenser. Dyreforsøg har påvist teratogene virkninger i et enkelt studie (se pkt. 5.3).

Bør kun anvendes under graviditet, når der ikke er noget sikrere alternativ, og når sygdommen i sig selv medfører risici for moderen eller det ufødte barn.

Amning

Allopurinol og dets metabolit oxypurinol udskilles i human modermælk. Der er påvist koncentrationer af allopurinol på 1,4 mg/liter og af oxipurinol på 53,7 mg/liter i modermælken hos en kvinde, som tog allopurinol 300 mg/dag. Der foreligger dog ingen data vedrørende virkningen af allopurinol eller dets metabolitter på det ammede barn. Anvendelse af allopurinol under amning frarådes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Eftersom der er rapporteret bivirkninger såsom somnolens, vertigo og ataksi hos patienter behandlet med allopurinol, bør patienter udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er sikre på, at allopurinol ikke nedsætter deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

For dette lægemiddel foreligger der ikke nogen opdateret klinisk dokumentation, der kan anvendes som støtte til bestemmelse af hyppigheden af bivirkninger. Bivirkningers forekomst kan variere alt efter dosis og alt efter, om lægemidlet gives i kombination med andre terapeutiske midler.

Fordelingen af nedenstående bivirkninger i hyppighedskategorierne bygger på skøn: For de fleste bivirkninger foreligger der ikke brugbare data til beregning af forekomsten. Bivirkninger identificeret via overvågningen efter markedsføringen anses for at være sjældne eller meget sjældne. Den følgende konvention er anvendt til klassificering af hyppigheden:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Allopurinol associerede bivirkninger er sjældne i den generelle population af behandlede og er overvejende af mindre alvorlig art. Forekomsten er højere ved tilstedeværelse af nyre- og/eller leverlidelser.

**Tabel 1 Oversigt over bivirkninger**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget sjælden | Furunkel |
| Blod og lymfesystem | Meget sjælden | Agranulocytose1 |
| Granulocytosis |
| Aplastisk anæmi1 |
| Thrombocytopeni1 |
| Leukopeni |
| Leukocytose |
| Eosinofili |
| Pure Red Cell Aplasia |
| Immunsystemet | Ikke almindelig | Overfølsomhed2 |
| Meget sjælden | Angioimmunoblastisk T-cellelymfom3 |
| Anafylaktisk reaktion |
| Metabolisme og ernæring | Meget sjælden | Diabetes mellitus |
| Hyperlipidæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Depression |
| Nervesystemet | Meget sjælden | Koma |
| Paralyse |
| Ataksi |
| Perifer neuropati |
| Paræstesi |
| Somnolens |
| Hovedpine |
| Dysgeusi |
| Ikke kendt | Aseptisk meningitis |
| Øjne | Meget sjælden | Katarakt |
| Nedsat syn |
| Maculopati |
| Øre og labyrint | Meget sjælden | Vertigo |
| Hjerte | Meget sjælden | Angina pectoris  |
| Bradykardi |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Hypertension |
| Mave-tarm-kanalen | Ikke almindelig | Opkastning4 |
| Kvalme4 |
| Diarré |
| Meget sjælden | Hæmatemese |
| Steatoré |
| Stomatitis |
| Ændring i afføringsvaner |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Unormale leverfunktionstests5 |
| Sjælden | Hepatitis (inklusive hepatisk nekrose og granulomatøs hepatitis)5 |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt |
| Sjælden | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse6 |
| Meget sjælden | Angioødem7 |
| Lægemiddeludslæt |
| Alopeci |
| Ændringer i hårfarve |
| Ikke kendt | Lichenoid lægemiddelreaktion |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Meget sjælden | Muskelsmerter |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Urolithiasis |
| Meget sjælden | Hæmaturi |
| Azotæmi |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Infertilitet hos mænd |
| Erektil dysfunktion |
| Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Meget sjælden | Ødem |
| Generel utilpashed |
| Astheni |
| Pyreksi8 |
| Undersøgelser | Almindelig | Forhøjet thyroidstimulerende hormon i blodet9 |

1. Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om thrombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, hvilket forstærker behovet for ekstra opmærksomhed med hensyn til denne patientgruppe.
2. En forsinket multi-organ-overfølsomhedslidelse (kendt som overfølsomhedssyndrom eller DRESS) med feber, udslæt, vaskulitis, lymfadenopati, pseudolymfom, arthralgi, leukopeni, eosinofili, hepato-splenomegali, unormale leverfunktionstests og sygdomme med galdegangstab (vanishing bile duct syndrome) (ødelæggelse og forsvinden af de intrahepatiske galdegange) opstår i forskellige kombinationer. Andre organer kan også være påvirkede (f.eks. lever, lunger, nyrer, pancreas, myokardium og kolon). Hvis sådanne reaktioner opstår på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, skal Allopurinol "Accord" seponeres straks og permanent.

Der bør ikke gøres forsøg på at genoptage behandlingen af patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være gavnlige i behandlingen af overfølsomhedsreaktioner i huden. Når generaliserede overfølsomhedsreaktioner er opstået, har nyre- og/eller leverlidelser som regel været til stede, særligt når udfaldet har været fatalt.

1. Efter biopsi af generaliseret lymfadenopati er der i meget sjældne tilfælde beskrevet angioimmunoblastisk T-cellelymfom, som ser ud til at være reversibelt efter seponering af allopurinol.
2. I tidlige kliniske studier blev der rapporteret kvalme og opkastning. Yderligere rapporter tyder på, at denne reaktion ikke er et signifikant problem og kan undgås ved, at allopurinol tages efter måltider.
3. Hepatisk dysfunktion er rapporteret uden åbenlyse tegn på mere generaliseret overfølsomhed.
4. Hudreaktioner er de mest almindelige reaktioner og kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Der kan være tale om kløende, makulopapuløst, nogle gange skællet udslæt, nogle gange rødligt og i sjældne tilfælde eksfoliativt udslæt, såsom Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (SJS/TEN). Allopurinol skal seponeres ØJEBLIKKELIGT, hvis sådanne reaktioner forekommer. Der er størst risiko for SJS og TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner inden for de første uger af behandlingen. De bedste resultater med hensyn til behandling af sådanne reaktioner opnås ved tidlig diagnosticering og øjeblikkelig seponering af ethvert mistænkt lægemiddel. Når patienten er kommet sig over milde reaktioner, kan behandlingen med allopurinol, hvis det er ønskeligt, genoptages med en lille dosis (f.eks. 50 mg/dag) og øges gradvist. Det er blevet påvist, at HLA-B\*5801-allelen er associeret med risiko for udvikling af allopurinol-relateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Brug af genotypebestemmelse som et screeningsværktøj til at træffe beslutninger om behandling med allopurinol er ikke blevet indført. Hvis udslæt vender tilbage, skal allopurinol seponeres permanent, da der kan forekomme mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.8 *Immunsystemet*). Hvis SJS/TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner ikke kan udelukkes, må behandlingen med allopurinol ikke genoptages på grund af risikoen for alvorlige eller endda letale reaktioner. Den kliniske diagnosticering af SJS/TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal danne grundlag for beslutningstagningen.
5. Der er rapporteret forekomst af angioødem med og uden tegn og symptomer på en mere generaliseret overfølsomhedsreaktion på allopurinol.
6. Der er rapporteret forekomst af feber med og uden tegn og symptomer på en mere generaliseret overfølsomhedsreaktion på allopurinol (se pkt. 4.8 *Immunsystemet*).
7. Ved forekomst af øget thyroid-stimulerende hormon (TSH) blev der i de relevante studier ikke rapporteret om nogen virkning på frit T4, og TSH-niveauerne tydede ikke 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](file:///%5C%5Clmsadc2001%5CAfdelingsdrev%5CGOD%5CSPC%27er%5CSPC%20g%C3%A6ldende%5CSPC%20g%C3%A6ldende%20human%5CA%5Cwww.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

*Symptomer og tegn:*

Der er rapporteret om indtagelse af op til 22,5 g allopurinol uden bivirkninger. Der er rapporteret om symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré og svimmelhed hos en patient, der indtog 20 g allopurinol. Generelle understøttende tiltag førte til helbredelse.

*Håndtering:*

Absorption af store mængder allopurinol kan føre til betydelig hæmning af xanthinoxidase-aktiviteten, hvilket dog ikke burde have nogen uønsket virkning, medmindre der samtidig tages anden medicin, især 6-mercaptopurin og/eller azathioprin. Tilstrækkelig hydrering med henblik på at opretholde optial diurese faciliterer udskillelsen af allopurinol og dets metabolitter. Hæmodialyse kan anvendes, hvis det anses for nødvendigt.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod gigt; midler, der hæmmer urinsyreproduktionen.

ATC-kode: M 04 AA 01.

Virkningsmekanisme

Allopurinol er en xanthinoxidasehæmmer. Allopurinol og dets hovedmetabolit oxypurinol nedsætter urinsyreniveauet i plasma og urin ved at hæmme xanthinoxidase, det enzym, der katalyserer oxidation af hypoxanthin til xanthin og xanthin til urinsyre.

Farmakodynamisk virkning

Ud over hæmning af purinkatabolisme hos nogle, men ikke alle hyperurikæmiske patienter, undertrykkes de novo-purinbiosyntesen via feedback-hæmning af hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase. Andre allopurinol-metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oxypurinol-7-ribosid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Allopurinol er aktivt, når det gives oralt, og absorberes hurtigt fra den øvre del af mave-tarm-kanalen. I studier er der fundet allopurinol i blodet 30-60 minuter efter administration af dosis. Estimater af biotilgængeligheden varierer fra 67 % til 90 %. Peak-niveauet af allopurinol i plasma forekommer generelt ca. 1.5 time efter oral administration af allopurinol, men niveauerne falder hurtigt, og allopurinol kan knap nok spores efter 6 timer. Peak-niveauet af oxipurinol i plasma forekommer generelt 3-5 timer efter oral administration af allopurinol, og niveauet falder meget langsommere.

Fordeling

Allopurinol bindes i ubetydelig grad af plasmaproteiner, og derfor anses variationer i proteinbinding ikke for at ændre clearance signifikant. Allopurinols tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 1,6 l/kg og antyder et relativt stort optag i væv. Der er ikke rapporteret om koncentrationer af allopurinol i væv hos mennesker, men det er sandsynligt, at allopurinol og oxypurinol vil være til stede i de højeste koncentrationer i leveren og tarmslimhinden, hvor xanthinoxidase-aktiviteten er høj.

Biotransformation

Allopurinols hovedmetabolit er oxipurinol. Andre allopurinol-metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oxypurinol-7-ribosid.

Elimination

Ca. 20 % af det indtagne allopurinol udskilles i fæces. Eliminationen af allopurinol sker hovedsagelig ved metabolisering til oxypurinol ved hjælp af xanthinoxidase og aldehydoxidase, hvor mindre end 10 % af det uomdannede aktive stof udskilles i urinen. Allopurinol har en plasmahalveringstid på ca. 0,5 til 1,5 timer.

Oxypurinol er en mindre potent xanthinoxidasehæmmer end allopurinol, men plasmahalveringstiden for oxypurinol er meget længere. Estimater varierer fra 13 til 30 timer hos mennesker. Derfor opretholdes en effektiv hæmning af xanthinoxidase over en 24-timers periode med en enkelt daglig dosis allopurinol. Patienter med normal nyrefunktion vil gradvist akkumulere oxypurinol, indtil en steady-state-plasmakoncentration af oxypurinol er nået. Sådanne patienter, som tager 300 mg allopurinol per dag, vil generelt have plasmaoxypurinolkoncentrationer på 5-10 mg/l.

Oxypurinol elimineres uændret i urinen, men har en lang eliminationshalveringstid, fordi det undergår tubulær reabsorption. Rapporterede værdier for eliminationshalveringstiden varierer fra 13,6 til 29 timer. De store afvigelser i disse værdier kan måske tilskrives variationer i studiedesignet og/eller kreatininclearance hos patienterne.

Farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion

Clearance af allopurinol og oxipurinol er stærkt nedsat hos patienter med dårlig nyrefunktion, hvilket resulterer i højere niveauer i plasma ved kronisk behandling. Patienter med nyre-clearanceværdier mellem 10 og 20 ml/min. udviste oxipurinol­koncentrationer i plasma på cirka 30 mg/l efter langvarig behandling med 300 mg allopurinol per dag. Dette er cirka den koncentration, der ville blive opnået med doser på 600 mg/dag hos patienter med normal nyrefunktion. En reduktion af allopurinol-dosis er derfor påkrævet hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetik hos ældre patienter

Det er ikke sandsynligt, at allopurinols farmakokinetik ændres ud over som følge af forringelse af nyrefunktion (se pkt. 5.2 *Farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion*).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

*Mutagenicitet:*

Cytogenetiske studier viser, at allopurinol ikke inducerer kromosomforandringer i humane blodceller *in vitro* ved koncentrationer på op til 100 μg/ml og *in vivo* i doser på op til 600 mg/dag i en gennemsnitlig periode på 40 måneder.

Allopurinol producerer ikke nitrosoforbindelser *in vitro* og påvirker ikke lymfocyt­transformation *in vitro*.

Evidens fra biokemiske og andre cytologiske undersøgelser tyder stærkt på, at allopurinol ikke har nogen skadelige virkninger på DNA på noget stadie i cellecyklussen, og at det ikke er mutagent.

*Karcinogenicitet:*

Der er ikke fundet tegn på karcinogenicitet hos mus og rotter behandlet med allopurinol i op til 2 år.

*Teratogenicitet:*

Et studie med mus, der fik intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 i drægtighedsperioden resulterede i føtale abnormaliteter. I et lignende studie med rotter, der fik 120 mg/kg på dag 12 i drægtighedsperioden, blev der dog ikke observeret abnormaliteter.

Omfattende studier af høje orale doser af allopurinol på op til 100 mg/kg/dag til mus, op til 200 mg/kg/dag til rotter og op til 150 mg/kg/dag til kaniner på dag 8 til 16 i drægtighedsperioden medførte ingen teratogene effekter.

Et *in vitro*-studie med føtale musespytkirtler i kultur med det formål at spore embryotoksicitet indikerede, at det ikke er forventeligt, at allopurinol forårsager embryotoksicitet uden også at forårsage maternel toksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Crospovidon type B

Majsstivelse

Povidon K 30

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC-ALU-blister.

Pakningsstørrelser: 25, 28, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 60179

300 mg: 60180

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 6. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. maj 2025