

 30. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Allopurinol ”Nordic Prime”, tabletter (Noridic Prime)**

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

31836

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Allopurinol ”Nordic Prime”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 mg

Hver tablet indeholder 100 mg allopurinol.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

100 mg: Hver tablet indeholder 38 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter (Nordic Prime)

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

* Hyperurikæmi med en koncentration af urinsyre fra 500 mikromol/l (8,5 mg/100 ml) og over, hvis diætændringer ikke er tilstrækkeligt.
* Kliniske tilstande hvor urat/urinsyre-udfældning kan opstå, især idiopatisk gigt, akut urinsyrenefropati.
* Opløsning og forebyggelse af dannelse af calciumoxalat-sten ved samtidig hyperurikæmi.
* Sekundær hyperurikæmi af varierende oprindelse.

Kun for Allopurinol ”Nordic Prime” 100 mg tabletter

*Børn og unge under 15 år*

* Sekundær hyperurikæmi af varierende oprindelse.
* Hyperurikæmi nefropati i behandling mod leukæmi.
* Kongenitale enzymmangler: Lesch-Nyhan syndrom (delvis eller total mangel på hypoxanthin-guanin-phosphoribosyltransferase) og adenin-phosphoribosyltransferase defekt.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

**For Allopurinol ”Nordic Prime” 100 mg**

Voksne

Den anbefalede dosis er 100 mg til 300 mg allopurinol daglig, afhængig af urinsyreniveauet i serum.

Allopurinol bør introduceres ved en lav dosering, f.eks. 100 mg/dag, for at reducere risikoen for bivirkninger, og dosen bør kun øges, hvis serumurat-responset er utilfredsstillende. Der bør udvises ekstra forsigtighed, hvis nyrefunktionen er nedsat.

I individuelle tilfælde kan dosis øges til 600 mg til 800 mg allopurinol daglig. I denne situation bør koncentrationen af serum oxipurinol tages i betragtning, da den ikke bør overstige en værdi på 15 mikrogram/ml (100 mikromol).

Den maksimale daglige dosis er 800 mg allopurinol.

For bedre tolerance bør der ikke tages mere end 300 mg allopurinol, som enkeltdosis. Skulle den daglige dosis overstige 300 mg allopurinol og gastrointestinal intolerance opstår, kan et delt dosisregime være passende.

Specielle populationer

*Ældre*

I mangel på specifikke data, bør den laveste dosis, som giver tilfredsstillende urat-reduktion, anvendes. Der bør lægges særlig vægt på anbefalingerne i pkt. 4.2 ”Nedsat nyrefunktion” og pkt. 4.4.

*Nedsat nyrefunktion*

Nedsat nyrefunktion, uden justering af dosis, kan resultere i en overdosering, da allopurinol og dets metabolitter bliver udskilt i nyrerne.

For at reducere risikoen, bør den anbefalede dosis justeres. Ved svært nedsat nyrefunktion anbefales det ikke at anvende mere end 100 mg allopurinol pr. dag eller enkeltdoser på 100 mg i længere intervaller end en dag. Den administrerede dosis bør kun øges, hvis der er utilstrækkeligt respons på behandlingen. Koncentrationen af serum oxipurinol bør overvåges, da den ikke bør overstige en værdi på 15,2 mikrogram/ml.

Den følgende tabel giver vejledning i dosisjusteringer ved nedsat nyrefunktion:

|  |  |
| --- | --- |
| *Kreatininclearance* | *Daglig dosis* |
| >20 ml/min | Standarddosis |
| 10-20 ml/min | 100 mg-200 mg  |
| <10 ml/min | 100 mg eller længere intervaller |

I tilfælde af hæmodialyse kan der administreres 300 mg til 400 mg allopurinol umiddelbart efter hver behandling (dvs. to eller tre gange ugentligt).

*Nedsat leverfunktion*

Dosis bør nedsættes hos patienter med nedsat leverfunktion, på samme måde, som det anbefales hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der anbefales periodiske leverfunktionstest i de tidlige stadier af behandlingen.

*Pædiatrisk population under 15 år*

Den daglige dosis er 10 mg/kg legemsvægt op til et maksimum på 400 mg/dag, fordelt på 3 doser.

**For doser på 300 mg**

Voksne

Den anbefalede dosis er 300 mg allopurinol daglig, afhængig af urinsyreniveauet i serum.

Allopurinol bør introduceres ved en lav dosering, f.eks. 100 mg/dag, for at reducere risikoen for bivirkninger og bør kun øges, hvis serumurat-responset er utilfredsstillende. Der bør udvises ekstra forsigtighed, hvis nyrefunktionen er nedsat.

Alternativt kan 100 mg til 300 mg allopurinol tages, hvis andre styrker er tilgængelige.

I individuelle tilfælde kan dosis øges til 600 mg allopurinol daglig. I denne situation bør koncentrationen af serum oxipurinol tages i betragtning, da den ikke bør overstige en værdi på 15 mikrogram/ml (100 mikromol).

Den maksimale daglige dosis er 800 mg allopurinol.

For bedre tolerance bør der ikke tages mere end 300 mg allopurinol som enkeltdosis. Skulle den daglige dosis overstige 300 mg allopurinol og gastrointestinal intolerance opstår, kan et delt dosisregime være passende.

Specielle populationer

*Ældre*

I mangel på specifikke data, bør den laveste dosis, som giver en tilfredsstillende urat-reduktion, anvendes. Der bør lægges særlig vægt på anbefalingerne i pkt. 4.2 ”Nedsat nyrefunktion” og pkt. 4.4.

*Nedsat nyrefunktion*

På grund af det høje indhold af det aktive stof er Allopurinol ”Nordic Prime” 300 mg ikke egnet til patienter med nedsat nyrefunktion.

Til denne patientgruppe er Allopurinol ”Nordic Prime” 100 mg tilgængelig.

Ved hæmodialyse kan 300 mg til 400 mg allopurinol blive administreret straks efter hver behandling (dvs. to eller tre gange ugentligt).

*Nedsat leverfunktion*

På grund af det høje indhold af det aktive stof, er Allopurinol ”Nordic Prime” 300 mg ikke egnet til patienter med nedsat leverfunktion.

Til denne patientgruppe er Allopurinol ”Nordic Prime” 100 mg tilgængelig.

*Pædiatrisk population under 15 år*

På grund af det høje indhold af det aktive stof, er Allopurinol ”Nordic Prime” 300 mg ikke egnet til børn under 15 år.

Til denne patientgruppe er Allopurinol ”Nordic Prime” 100 mg tilgængelig.

**Varighed af behandling**

Behandlingens varighed afhænger af den underliggende sygdom. For at forhindre dannelse af calciumoxalat- og urinsyresten, samt primær hyperurikæmi og gigt, kræver det i de fleste tilfælde en længerevarende behandling. Ved sekundær hyperurikæmi anbefales en temporær behandling i henhold til varigheden af det forhøjede urinsyreniveau.

**Administration**

Allopurinol ”Nordic Prime” er til oral anvendelse.

Tabletterne bør tages en gang daglig sammen med rigelig væske.

**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**

I følge nyere litteraturanbefalinger er lægemiddelbehandling unødvendig ved et serumurinsyre-niveau under 506 mikromol/l ækvivalent med 8,5 mg/100 ml og under forudsætning af, at de ernæringsmæssige krav er mødt og der ikke er nyreskader.

Fødevarer med et højt purin-indhold bør undgås f.eks. indmad som lever, brissel, nyre, hjerne, hjerte og tunge samt kødekstrakt og alkohol, især øl, idet guanosin, et ribonukleosid der i væsentlig grad øger mængden af urinsyre, optages med det.

Hvis overfølsomhedsreaktioner, f.eks. hududslæt opstår, skal behandling med Allopurinol ”Nordic Prime” stoppes øjeblikkeligt.

Overfølsomhedssyndrom (DRESS), SJS og TEN

Overfølsomhedsreaktioner overfor allopurinol kan manifestere sig på mange forskellige måder, inklusive makulopapulær overfølsomhedssyndrom (også kendt som DRESS – lægemiddeloverfølsomhed med eosinofili og systemiske symptomer), samt livsfarlige hudreaktioner (Stevens Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)). Patienter bør informeres om tegn og symptomer på disse overfølsomhedsreaktioner, og bør overvåges nøje i tilfælde af at der skulle opstå hudreaktioner. Der er en højere risiko for at disse reaktioner opstår i de første uger af behandlingen.

Hvis tegn og symptomer på SJS eller TEN (som progressiv exanthem med blærer eller samtidige læsioner på slimhinder) forekommer på et hvilket tidspunkt under behandlingen, bør allopurinol seponeres øjeblikkeligt.

Udviklingen af overfølsomhedsreaktioner afhænger af tidlig diagnosering og øjeblikkelig seponering af mistænkelige lægemidler, dvs. tidlig seponering af lægemidlet forbedrer prognosen. Der bør ikke readministreres til patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være gavnlige til at overvinde overfølsomhedsreaktioner i huden.

HLA-B\*5801 allel

Allel HLA-B\*5801 har vist sig at være forbundet med risikoen for udvikling af allopurinol-relateret 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, ca. 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 for 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.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Det er nødvendigt med særlig medicinsk overvågning af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion eller eksisterende hæmatopoietiske lidelser. Særlige doseringsanbefalinger bør følges til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.2).

Allopurinol bør gives med forsigtighed, specielt til patienter i behandling for hypertension eller hjerteinsufficiens med f.eks. diuretika eller ACE-hæmmere, da samtidig nedsat nyrefunktion kan forekomme hos denne patientgruppe (se pkt. 4.5).

Hvis nyrefunktionen allerede er nedsat pga. urat nefropati eller andre patologiske ændringer, skal dosis justeres i henhold hertil (se pkt. 4.2).

For at undgå forhøjede urinsyrekoncentrationer i serum og urin (f.eks. ved strålebehandling og kemoterapi af neoplasmer eller ved Lesch-Nyhan syndrom) bør rigeligt væskeindtag sikres for at opnå en tilstrækkelig diurese. Derudover kan alkalisering af urinen forbedre opløseligheden af urat/urinsyre, og dermed øge udskillelsen af disse stoffer i urinen.

Akut anfald af urinsyregigt

Behandling med allopurinol bør kun opstartes efter fuldstændigt ophør af akutte anfald af urinsyregigt. I begyndelsen af allopurinol-behandlingen, kan akutte anfald af urinsyregigt blive udløst af opløsning af større urinsyredepoter. Derfor anbefales det at give profylaktisk behandling med et passende antiinflammatorisk lægemiddel eller colchicin i de første 4 uger af behandlingen.

Implikation af urinsyrenyresten

Tilstrækkelig behandling med allopurinol vil føre til opløsning af større urinsyrenyresten, og det kan ikke udelukkes at dele af disse sten samler sig i urinlederen.

Urinmængden bør være mindst 2 liter/dag under behandling af urinsyregigt og urinsyresten.

Thyroideaforstyrrelser

Der er set øgede TSH-værdier (>5,5 mikroIE/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.

Lactose

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

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

Probenecid

Allopurinol nedsætter eliminationen af probenecid.

Probenecid, benzbromaron, sulfinpyrazon, eller større doser af salicylat

Udskillelse af allopurinol øges ved samtidig brug af lægemidler med uricosurisk aktivitet. Dette kan nedsætte den terapeutiske aktivitet af allopurinol, men betydningen heraf skal vurderes i hvert tilfælde.

6-mercaptopurin og azathioprin

Når der behandles med 6-mercaptopurin eller azathioprin samtidig med allopurinol bør dosis reduceres til ¼ af oprindelig dosis af 6-mercaptopurin eller azathioprin, fordi hæmning af xanthinoxidase vil nedsætte deres metabolisering, og derfor forlænge deres aktivitet.

Ampicillin eller amoxillin

Der er rapporteret en stigning i hyppigheden af allergiske reaktioner (hududslæt) blandt patienter der får ampicillin eller amoxillin samtidig med allopurinol. Derfor anbefales alternative antibiotiske lægemidler, hvis det er muligt, til patienter der får allopurinol.

Kumarin antikoagulantia

Ved samtidig behandling med allopurinol, kan effekten øges. Derfor skal alle patienter, som behandles med antikoagulantia, overvåges nøje med hensyn til deres blodkoagulering, og eventuelt kan en tilsvarende dosisreduktion af kumarin antikoagulantia være nødvendig.

Chlorpropamid

Hvis allopurinol gives samtidig med chlorpropamid, og særligt ved nedsat nyrefunktion, kan der opstå en øget risiko for forlænget hypoglykæmisk aktivitet, hvorfor det kan være nødvendigt med en dosisreduktion.

Theophyllin

Allopurinol inhiberer theophyllins metabolisme ved høje doser. Niveauet af theophyllin bør overvåges i patienter, der starter på allopurinolbehandling eller hvis allopurinol dosis øges.

Cytostatika

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

Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.

Vidarabin

Evidens tyder på, at plasmahalveringstiden af vidarabin er øget ved tilstedeværelse af allopurinol. Hvis disse to lægemidler gives samtidig, er det nødvendigt med ekstra opmærksomhed, for at opdage forstærkede toksiske virkninger.

Ciclosporin

Rapporter tyder på, at plasmakoncentrationen af ciclosporin kan øges ved samtidig behandling med allopurinol. Muligheden for øget forekomst af ciclosporintoxicitetskal tages i betragtning, hvis lægemidlerne administreres samtidigt.

Phenytoin

Allopurinol kan nedsætte metabolismen af phenytoin i leveren, men det vides ikke om dette har klinisk signifikans.

Didanosin

Allopurinol kan ved samtidig administrering øge didanosin eksponering og dermed risikoen for didanosin-relaterede bivirkninger, idet xanthinoxidase er involveret i metaboliseringen af didanosin. Patienter bør overvåges nøje med hensyn til didanosin-relaterede bivirkninger.

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.

Diuretika

Der er rapporteret interaktion mellem allopurinol og furosemid, som resulterer i øgede serum urat- og plasmaoxipurinolkoncentrationer.

Der er rapporteret en øget risiko for overfølsomhed, når allopurinol gives sammen med diuretika, i særdeleshed thiazider, og især ved nedsat nyrefunktion.

Angiotensin-konverterings-enzym (ACE) hæmmere

Der er rapporteret risiko for overfølsomhedsreaktioner, når allopurinol gives samtidig med ACE-hæmmere, såsom captopril, især ved nedsat nyrefunktion og kronisk nyresvigt.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelsen af allopurinol til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Siden allopurinol interagerer med purinmetabolismen og den potentielle risiko for mennesker endnu ikke kendes, bør allopurinol kun anvendes under graviditet hvor der ikke findes et mere sikkert alternativ, og hvor sygdommen i sig selv medfører risiko for enten moderen eller barnet. En ultralydsscanning bør udføres i løbet af det første trimester af en ikke-planlagt graviditet for at bekræfte en normal fosterudvikling.

Amning

Allopurinol og dets metabolit oxipurinol udskilles i human modermælk. Det frarådes at anvende allopurinol under amning.

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

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

Ikke mærkning.

Allopurinol påvirker i moderat grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Eftersom bivirkninger såsom somnolens, vertigo og ataksi er rapporteret hos patienter der tager allopurinol, bør patienter udvise forsigtighed før de kører bil, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter indtil de inden for rimelighedens grænse er sikre på, at allopurinol ikke påvirker ydeevnen negativt.

**4.8 Bivirkninger**

Evalueringen af bivirkninger er baseret på de følgende frekvenser

|  |
| --- |
| 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) |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Meget sjælden | I enkelte tilfælde er der modtaget rapporter om furunkel.  |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper) | Meget sjælden | Angioimmunoblastisk T-celle lymfom beskrives meget sjældent, og det ser ud til at være reversibelt ved seponering af allopurinol. |
| Blod og lymfesystem  | Meget sjælden | Agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi. Der er modtaget meget sjældne indberetninger om agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anæmi, især hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion. Der skal derfor udvises særlig forsigtighed i denne patientgruppe. I individuelle sager er der rapporteret om ændrede blodtal, såsom leukopeni, leukocytose og eosinofili. |
| Immunsystemet | Sjælden | En forsinket multiorgan overfølsomhedslidelse (kendt som overfølsomhedssyndrom eller DRESS) med feber, udslæt, vaskulitis, lymfadenopati, pseudolymfom, arthralgi, leukopeni, eosinofili, splenomegali, unormale leverfunktionstests og sygdomme med forsvindende galdegangsyndrom (ødelæggelse og forsvinden af de intrahepatiske galdegange) kan opstå i forskellige kombinationer. Andre organer kan også være påvirkede (f.eks. lever, lunger, nyrer, pancreas, myokardium og kolon). Hvis sådanne reaktioner opstår, på hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, skal allopurinol seponeres straks og permanent (se pkt. 4.4). Når generaliserede overfølsomhedsreaktioner er forekommet, har nyre og/eller leversygdomme normalt været til stede, især når resultatet har været fatalt.  |
|  | Meget sjælden | Anafylaktisk reaktion har været rapporteret. Stevens Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.4). Quinckes ødem har været rapporteret i individuelle tilfælde. |
| Metabolisme og ernæring | Meget sjælden | Diabetes mellitus, hyperlipidæmi.  |
| Psykiske forstyrrelser | Meget sjælden | Depression.  |
| Nervesystemet | Meget sjælden | Paræstesi, koma, paralyse, ataksi, neuritis, hovedpine, dysgeusi, somnolens.  |
| Ikke kendt | Aseptisk meningitis |
| Øjne | Meget sjælden | Katarakt, makula-degeneration, nedsat syn.  |
| Øre og labyrint | Meget sjælden | Vertigo.  |
| Hjerte | Meget sjælden | Angina pectoris, bradykardi. |
| Vaskulære sygdomme | Meget sjælden | Hypertension.  |
| Mave-tarm-kanalen  | Ikke almindelig | Opkast, kvalme og diarré kan forekomme. Især hos patienter med en sart mave kan denne reaktion undgås ved at tage allopurinol efter måltider sammen med et tilstrækkeligt indtag af vand.  |
|  | Meget sjælden | Hæmatemese, steatorré, stomatitis. |
|  | Ikke kendt | Gastrointestinale blødninger. |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Der er i sjældne tilfælde rapporteret om leverdysfunktion, der spænder fra asymptomatisk unormale leverfunktionstest til hepatitis (inklusive levernekrose og granulomatøs hepatitis). |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Hudreaktioner er de mest almindelige reaktioner (ca. 4 %) og de kan forekomme når som helst under behandlingen. De kan være pruritiske, makulo-papuløse, sommetider med afskalning, sommetider purpura, og sjældnere eksfolierende. Allopurinol ”Nordic Prime” bør seponeres straks, hvis sådanne hudreaktioner opstår. Efter rekonvalescens efter milde reaktioner kan allopurinol reintroduceres ved lav dosis (f.eks. 50 mg/dag) og gradvist øges, hvis det ønskes. Hvis udslæt opstår igen, bør allopurinol seponeres permanent, da mere alvorlige generaliserede overfølsomhedsreaktioner kan opstå (se pkt. 4.8 Immunsystemet og pkt. 4.4). Ydermere, i individuelle sager, var overfølsomhedsreaktionerne forbundet med feber, hudreaktioner, kulderystelser og ledsmerter, nedsat leverfunktion (reversibel øgning af transaminaser og alkaline phophataser), akut kolangitis og xanthinsten.  |
|  | Meget sjælden | Angioødem og akut anafylaktisk shock har været rapporteret. Alopeci og misfarvning af håret har været rapporteret i individuelle sager.  |
| Knogler, led, muskler og bindeled | Meget sjælden | Individuelle rapporter om muskelsmerter.  |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Azotæmi, hæmaturi har været rapporteret i individuelle sager.  |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Individuelle rapporter om infertilitet impotens, gynækomasti. |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Meget sjælden | Individuelle rapporter om utilpashed, ødem, asteni. |
| Undersøgelser | Almindelig | Øget indhold af thyroideastimulerende hormon i blodet\*. |

\*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 hypothyreoidisme.

I de tidlige stadier af behandling med allopurinol kan et akut tilfælde af leddegigt blive fremskyndet.

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

2300 København S

websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn, som inkluderer kvalme, opkast, diarré og svimmelhed har været rapporteret hos en patient som indtog 20 g allopurinol. Indtag af op til 22,5 g allopurinol uden bivirkninger har været rapporteret i en anden patient.

Der er modtaget rapporter om patienter med nedsat nyrefunktion, der kronisk tager allopurinol 200 mg til 400 mg dagligt med alvorlige tegn på forgiftning, der består af hudreaktioner, feber, hepatitis, eosinofili og forværring af nyrefunktionen.

Hvis der er mistanke om en overdosis af allopurinol, især ved samtidig brug med andre lægemidler der indeholder 6-mercaptopurin og/eller azathioprin, bør der gøres tilstrækkelige tiltag for at nedsætte absorption og facilitering af udskillelsen af allopurinol og dets metabolitter bør startes. Tilstrækkelig hydrering for at vedligeholde optimal diurese, og hæmodialyse kan anvendes hvis nødvendigt.

En speciel modgift er ikke kendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Allopurinol og dets primære metabolit oxipurinol sænker dannelsen af urinsyre ved at hæmme xanthinoxidase, enzymet der katalyserer omdannelsen af hypoxanthin til urinsyre. Som et resultat heraf, sænkes urinsyre- og uratniveauerne i serum og urin.

Ud over hæmning af purinkatabolismen i nogle patienter, er de novo purin biosyntesen nedsat via hæmning af hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase.

Desuden er der observeret en reduktion af den hyppigt forhøjede purin biosyntese til det normale fysiologiske niveau. Det hypoxanthin, der akkumuleres under behandling med allopurinol metaboliseres øjeblikkeligt til inosinmonophosphat og videre til adenosinmonophosphat (AMP) og guanosinmonophosphat (GMP). Øgede niveauer af AMP og GMP giver en fysiologisk feedback-hæmning af PRPP-amidotransferase, det første enzym i purins biosyntese.

Allopurinol danner en ribonukleotid i lave mængder (mængden i leveren <0,0001 mmol/l). Denne koncentration er for lav til at være farmakologisk aktiv.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Allopurinol absorberes hurtigt fra mave-tarm-kanalen. Studier har påvist allopurinol i blodet 30-60 minutter efter dosering. Estimater af biotilgængeligheden varierer fra 67 % til 90 %. Plasmaniveauet af allopurinol topper generelt cirka 1,5 timer efter oral administrering af allopurinol, men falder hurtigt og kan knap spores efter 6 timer. Plasmaniveauet af oxipurinol topper generelt 3-5 timer efter oral administrering. Der er ingen gastrisk absorption, og de bedste forhold for absorption er fundet i duodenum og øvre jejunum.

Det maksimale serumniveau af allopurinol ved standarddosis på 300 mg er mellem 1,0 mikrog/ml og 2,6 mikrog/ml, med et gennemsnit på 1,8 mikrog/ml, afhængig omfanget og hastigheden af den individuelle first-pass omdannelse til oxipurinol. De tilsvarende oxipurinolværdier er mellem 5 mikrog/ml og 11 mikrog/ml, med et gennemsnit på 8,4 mikrog/ml.

Under standardiserede forhold med frivillige blev top-plasmaniveauet målt til et gennemsnit på 5,24 mikrog oxipurinol/ml efter en enkeltdosis på 300 mg allopurinol. 24 timer efter den orale enkeltdosis på 300 mg allopurinol var den gennemsnitlige koncentration af oxipurinol i plasma 3,78 mikrog/ml.

På grund af den lange halveringstid af oxipurinol opstår der akkumulering ved initiering af behandling. Efter omkring 1 uge er ligevægt opnået. Plasmakoncentrationer ved slutningen af dosis-intervallet øges ikke yderligere i patienter med en sund nyrefunktion.

Efter kronisk administrering af 300 mg allopurinol til frivillige, under standardiserede forhold, blev oxipurinol i plasma bragt i ligevægt efter cirka 168 timer efter initiering af 300 mg allopurinol. Koncentrationen af oxipurinol i forsøgspersonerne var gennemsnitlig på 9,98 mikrog/ml. Den inter-individuelle variation af plasmakoncentrationerne var imidlertid høj.

Distribution

Allopurinol bindes kun ubetydeligt af plasmaproteiner og derfor menes variationer i proteinbinding ikke signifikant at ændre clearance. Allopurinols tilsyneladende fordelingsvolumen er ca. 1,6 l/kg, hvilket tyder på relativt udtalt optag i væv. Allopurinols koncentrationer i væv er ikke blevet rapporteret hos mennesker, men det er sandsynligt, at allopurinol og oxipurinol vil være til stede i de højeste koncentrationer i leveren og tarmens slimhinder, hvor xanthinoxidaseaktiviteten er høj.

Metabolisme

Allopurinol er hurtig oxideret ved xanthinoxidase og aldehydoxidase til oxipurinol (halveringstid på ca. 2 timer). Oxipurinol hæmmer også xanthinoxidasen, men har lavere affinitet til enzymet.

Elimination

Hverken allopurinol eller dets primære metabolit, oxipurinol, viser udtalt affinitet til plasmaproteiner. Eliminationen af allopurinol sker hovedsagelig via nyrerne, hvor mindre end 10 % af det uændrede aktive stof udskilles i urinen. Cirka 20 % af indtaget allopurinol er udskilt i fæces efter 48 til 72 timer. Oxipurinol er elimineret uændret i urinen efter tubulær reabsorption.

Eliminationshalveringstiden varierer meget inter-individuelt. I rapporterede værdier hos raske mennesker varierede eliminationshalveringstiden fra 18 timer til 43 timer. Hos patienter på lav-purin diæt lå eliminationshalveringstiden for oxipurinol på op til 70 timer. På den anden side har patienter med nedsat nyrefunktion endnu længere eliminationshalveringstid.

Denne substans-specifikke langsigtede effekt giver mulighed for et indtag af allopurinol én gang om dagen.

Urinsyre i form af mikrokrystaller eller kolloider kan favorisere krystalliseringen af calciumoxalat fra overmættede opløsninger (heterogen nukleation). Krystalliseringsinhibitorer, som forhindrer dannelsen af calciumoxalat-sten og som hovedsageligt består af syreholdige mucopolysakkarider, blokeres som følge af deres interferens med urinsyre (selv i koncentrationer på 3 mmol/l). I disse tilfælde forebygger reduktionen af udskillelse af urinsyre, dannelsen af calciumoxalat-sten.

Nedsat nyrefunktion

Allopurinol og oxipurinolclearance er stærkt reduceret hos patienter med nedsat nyrefunktion,

hvilket resulterer i et højere plasmaniveau ved kronisk behandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor kreatinclearance var mellem 10 og 20 ml/min, var plasmakoncentrationen af oxipurinol ca. 30 mg/l efter forlænget behandling med 300 mg allopurinol pr. dag. Dette er omtrent den koncentration, som kunne opnås ved doser på 600 mg/dag hos patienter med normal nyrefunktion. Derfor bør den relevante dosis af allopurinol til patienter med nedsat nyrefunktion justeres i henhold til anbefalingerne (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I dyreforsøg har langtidsadministration af høje doser af allopurinol resulteret i dannelse af xanthin bundfald, hvilket har ført til morfologiske ændringer i urinledende organer.

*In-vitro-* og *in-vivo-*studier har indtil videre ikke vist evidens på mutagent eller karcinogent potentiale.

I dyrestudier opstod der i 1 ud af 3 organismer (mus) teratogeniske effekter ved dosis på 50 mg/kg legemsvægt på 10. dag af indtag.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon K30

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Blister.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Nordic Prime ApS

Niels Bohrs Vej 6

6700 Esbjerg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

70227

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. september 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. juli 2024