

12. maj 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Allopurinol "Orion", tabletter**

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

29055

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Allopurinol "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

100 mg

Hver tablet indeholder 100 mg allopurinol.

*Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver tablet indeholder 48,2 mg lactose (som monohydrat).

300 mg

Hver tablet indeholder 300 mg allopurinol.

*Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:*

Hver tablet indeholder 145,9 mg lactose (som monohydrat).

Hver tablet indeholder 2,6 mg Sunset Yellow FCF aluminiumlak (azofarvestof).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

100 mg

Hvide til off-white-farvede, ca. 7,5 mm, runde, bikonvekse, ikke overtrukne tabletter mærket med "AL" og "100", adskilt af en delekærv på den ene side og glat på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

300 mg

Ferskenfarvede, ca. 11 mm, runde, bikonvekse, ikke overtrukne tabletter mærket med "AL" og "300" adskilt af en delekærv på den ene side og glat på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

• Alle former for hyperuricæmi, som ikke kan kontrolleres ved hjælp af diæt, herunder sekundær hyperuricæmi af forskellig oprindelse og i kliniske komplikationer ved hyperurcæmitilstande, især manifest gigt, uratnefropati og ved opløsning og forebyggelse af urinsyresten.

• Behandling af recidiverende blandede calciumoxalatsten ved samtidig hyperuricæmi, hvor væske, diæt og lignende tiltag ikke har virket.

Kun 100 mg  
*Børn og unge*

• Sekundær hyperuricæmi af forskellig oprindelse.

• Urinsyrenefropati under leukæmibehandling.

• Arvelige enzymmangler, Lesch-Nyhans syndrom (delvis eller total hypoxanthin-guanin-phosphoribosyl-transferase-mangel) eller adenin-phosophoribosyl-transferase-mangel.

**4.2 Dosering og administration**

Oral anvendelse.

**Dosering**

Voksne

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.

2‑10 mg/kg legemsvægt daglig eller 100‑200 mg daglig ved milde tilfælde, 300‑600 mg daglig ved moderat alvorlige tilfælde eller 700–900 mg ved alvorlige tilfælde. Behandling med allopurinol bør initieres med en lav dosis, f.eks. 100 mg daglig, for at reducere risikoen for bivirkninger, og dosis bør kun forøges, hvis serumuratrespons er utilfredsstillende. Der skal udvises ekstra forsigtighed ved nedsat nyrefunktion (se ”Dosisanbefalinger ved nedsat nyrefunktion”).

Pædiatrisk population

*Kun Allopurinol "Orion" 100 mg tabletter*

Børn (i alderen op til 15 år):

10‑20 mg/kg legemsvægt/dag op til højst 400 mg daglig fordelt på 3 doser. Brug til børn er sjældent indiceret, bortset fra ved maligne tilstande, især leukæmi og visse enzymforstyrrelser, f.eks. Lesch-Nyhan syndrom.

*Kun Allopurinol "Orion" 300 mg tabletter*

Tabletterne indeholder Sunset Yellow FCF aluminiumlak (azofarvestof) og bør ikke gives til børn.

Ældre

Der er ingen specifikke dosisanbefalinger. Den laveste dosis, som giver tilfredsstillende reduktion af urat, skal anvendes. Se dosisanbefaling under ”Nedsat nyrefunktion” (se også pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Allopurinol og dets metabolitter udskilles via nyren. Derfor kan nedsat nyrefunktion føre til ophobning af lægemidlet og/eller dets metabolitter. Som konsekvens kan plasmahalveringstiden blive forlænget. Nedenstående plan kan være en vejledning til dosisjustering ved nedsat nyrefunktion:

**Kreatininclearance Dosis**

> 20 ml/min Normal dosis

10‑20 ml/min 100‑200 mg daglig

< 10 ml/min 100 mg daglig eller længere dosisintervaller

Ved nedsat nyrefunktion skal det alvorligt overvejes at initiere behandling med en maksimumdosis på 100 mg daglig og kun forøge den, hvis serum- og/eller urinresponsraten er utilfredsstillende. Ved alvorlig nedsat nyrefunktion anbefales det at anvende mindre end 100 mg daglig eller at anvende enkeltdoser på 100 mg med længere intervaller end en dag.

Hvis monitorering af oxipurinolkoncentrationen i plasma kan foretages, skal dosis justeres til at bevare oxipurinolniveauet i plasma under 100 mikromol/l (15,2 mikrogram/ml).

Dosisanbefalinger ved nyredialyse

Allopurinol og dets metabolitter fjernes ved nyredialyse. Hvis dialyse er nødvendig 2‑3 gange om ugen, bør det overvejes at give en alternativ doseringsplan på 300‑400 mg Allopurinol "Orion" straks efter hver dialyse og ingen i den mellemliggende periode.

Dosis ved nedsat leverfunktion

Nedsat dosis skal gives til patienter med nedsat leverfunktion. Periodiske leverfunktionstests anbefales i begyndelsen af behandlingen.

Behandling ved lidelser med høj uratomsætning, f.eks. neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Det anbefales at korrigere den eksisterende hyperuricæmi og/eller hyperuricosuri med Allopurinol "Orion", før cytotoksisk behandling initieres. Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig hydrering for at bevare optimal diurese og for at forsøge alkalinisering af urinen for at forøge opløseligheden af urat i urinen/urinsyre. Dosis af Allopurinol "Orion" bør være i den lave ende.

Hvis nyrefunktionen allerede er nedsat pga. uratnefropati eller andre patologiske ændringer, skal anbefalingerne under “Nedsat nyrefunktion” følges.

Disse tiltag kan reducere risikoen for xanthin- og/eller oxypurionolaflejring, der gør den kliniske situation mere kompliceret. Se også pkt. 4.5 og pkt. 4.8.

Anbefaling vedrørende monitorering

Dosis bør justeres ved at monitorere serumuratkoncentrationer og urat i urinen/urinsyreniveauer med passende intervaller.

**Administration**

Allopurinol "Orion" kan tages oralt en gang daglig efter et måltid. Det er veltolereret, især efter et måltid. Hvis den daglige dosis overstiger 300 mg, og gastrointestinal intolerance er påvist, kan en delt dosis være hensigtsmæssig.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for allopurinol eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Allopurinol bør ikke ordineres til patienter, der er blevet behandlet med azathioprin eller 6-mercaptopurin, medmindre dosis af disse lægemidler reduceres til ¼ af den tidligere ordinerede dosis (se pkt. 4.5).

Akutte arthritis urica-anfald

Behandling med allopurinol bør ikke initieres, før et akut arthritis urica-anfald har fortaget sig fuldstændig, da det kan udløse yderligere anfald. I de tidlige stadier af behandling med allopurinol, som det er tilfældet med urikosuriske midler, kan et akut anfald af arthritis urica blive udløst. Det anbefales derfor at forebygge med et passende antiinflammatorisk middel eller colchicin i mindst en måned. Litteraturen bør konsulteres vedr. detaljer for passende dosering og forsigtighedsregler og advarsler. Hvis et akut anfald udvikler sig hos patienter i behandling med allopurinol, skal behandling fortsætte med samme dosering, samtidig med at det akutte anfald behandles med et passende antiinflammatorisk middel.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Dosis bør reduceres hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Der er en risiko for akkumulering af allopurinol hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Patienter i behandling for hypertension eller hjerteinsufficiens, f.eks. med diuretika eller ACE-hæmmere, kan samtidig have en smule nedsat nyrefunktion, og allopurinol bør anvendes med forsigtighed til denne gruppe.

Patienter med kronisk nyreinsufficiens kan have øget risiko for at udvikle overfølsomhedsreaktioner herunder SJS/TEN forbundet med allopurinol og samtidig brug af diuretika, især thiazid-diuretika. Øget årvågenhed på tegn af overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN er påkrævet, og patienten skal informeres om nødvendigheden af at stoppe behandlingen øjeblikkeligt og permanent, ved den første forekomst af symptomer (se pkt. 4.8).

Asymptomatisk hyperuricæmi er generelt ikke betragtet som en indikation for anvendelse af allopurinol. Væske og justeret kostplan til behandling af den underliggende årsag kan afhjælpe lidelsen.

I meget sjældne tilfælde kan der forekomme trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, især hos personer med nedsat nyre- og/eller leverfunktion, hvilket underbygger behovet for særlig forsigtighed hos denne gruppe patienter. Ved tegn og symptomer på hæmatologiske bivirkninger bør det overvejes at seponere allopurinol.

Aflejring af xanthin

Ved lidelser, hvor hastigheden af uratdannelsen er kraftigt forøget (f.eks. ondartet sygdom og dens behandling, 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 urinsyrenyresten, men med en lille risiko for fastkilen af ureter.

Ved behandling af arthritis urica og urinsyresten skal der produceres mindst 2 liter urin pr. dag, og urinens pH bør holdes i området 6,4‑6,8.

Overfølsomhedssyndrom, SJS og TEN

Allopurinol bør STRAKS seponeres, når hududslæt eller andre tegn på følsomhed opstår, da det kan medføre mere alvorlige overfølsomhedsreaktioner (Se pkt. 4.8 – Immunsystemet og Hud og subkutane væv). Overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol kan manifestere sig på mange forskellige måder, herunder makulopapulær eksanthem, overfølsomhedssyndrom (også kendt som DRESS) og Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Disse reaktioner er kliniske diagnoser og deres kliniske præsentationer danner basis for beslutningstagen. 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.

HLA-B\*5801 allel

HLA-B\*5801 allellen har vist sig at være associeret med risikoen for udvikling af allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen af HLA-B\*5801 allel varierer bredt mellem etniske populationer: op til 20 % i Han kinesisk befolkning, 8–15 % i den thailandske population, omkring 12 % i koreansk befolkning og 1‑2 % i japanske eller europæiske individer. 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 en patient er en kendt 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 kan tænkes at opveje risikoen. Der skal udvises særlig opmærksomhed for tegn på overfølsomhedsreaktioner eller SJS/TEN og patienten skal instrueres i *øjeblikkeligt* at stoppe med behandlingen ved første symptomer.

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

Thyreoidea-sygdomme

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.

*Hjælpestoffer*

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**Kun 300 mg**

Sunset Yellow FCF aluminiumlak (azofarvestof) kan medføre allergiske reaktioner.

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

6‑mercaptopurin og azathioprin

Ved samtidig administration med allopurinol skal dosis af 6‑mercaptopurin og azathioprin reduceres til 25 % af den sædvanlige dosis. Allopurinol er en hæmmer af xanthinoxidase og modvirker azathioprins og 6‑mercaptopurins metaboliske inaktivering. Disse lægemidlers serumkoncentration kan nå toksiske niveauer, medmindre dosis reduceres.

Vidarabin (adeninarabinosid)

Undersøgelser tyder på, at plasmahalveringstiden af vidarabin forlænges ved tilstedeværelse af allopurinol. Hvis disse lægemidler gives samtidig, er det nødvendigt med særlig opmærksomhed for at opdage en eventuel stigning af bivirkninger.

Salicylater og urikosuriske midler

Oxipurinol, som er allopurinols aktive metabolit og selv er terapeutisk aktiv, udskilles via nyren på samme måde som urat. Derfor kan lægemidler med urikosurisk aktivitet, som f.eks. probenecid, eller høje doser af salicylat øge udskillelsen af oxipurinol. Dette kan nedsætte allopurinols terapeutiske virkning, men betydningen skal vurderes i hvert tilfælde.

Chlorpropamid

Hvis allopurinol gives samtidig med chlorpropamid ved nedsat nyrefunktion, kan dette øge risikoen for forlænget hypoglykæmisk aktivitet, fordi allopurinol og chlorpropamid kan konkurrere om udskillelse i de renale tubuli.

Kumarine antikoagulantia

Der er sjældne rapporter om øget virkning af warfarin og andre kumarine antikoagulantia, når de bliver administreret sammen med allopurinol. Derfor skal alle patienter, der får antikoagulantia, monitoreres nøje.

Phenytoin

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

Theophyllin

Der er blevet rapporteret om hæmning af metabolismen af theophyllin. Mekanismen ved denne interaktion kan forklares ved, at xanthinoxidase er involveret i biotransformationen af theophyllin hos mennesket. Theophyllin-niveauerne bør monitoreres hos patienter, der starter på behandling med allopurinol, eller som får øget deres dosis.

Ampicillin/amoxillin

En øgning i hyppigheden af hududslæt er blevet rapporteret hos patienter, der fik ampicillin eller amoxicillin samtidig med allopurinol sammenlignet med patienter, der ikke fik disse to lægemidler. Årsagen til denne rapporterede forbindelse er ikke blevet klarlagt. Det anbefales dog at give patienter, der får allopurinol, 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, alkylhalogenider), end når disse aktive stoffer administreres alene.

Der bør derfor gennemføres regelmæssig kontrol i form af blodtællinger.

Ciclosporin

Rapporter tyder på, at plasmakoncentrationen af ciclosporin kan blive forøget ved samtidig behandling med allopurinol. Muligheden for forøget ciclosporin-toksicitet skal overvejes, hvis disse lægemidler co-administreres.

Didanosin

Hos raske frivillige og hos hiv-patienter, der fik didanosin, var didanosins plasma-Cmax- og AUC-værdier cirka fordoblet ved samtidig behandling med allopurinol (300 mg daglig) uden virkning på den terminale halveringstid. Samtidig administration af disse to lægemidler anbefales generelt ikke. Hvis samtidig brug ikke kan undgås, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af didanosin, og patienterne skal monitoreres nøje.

ACE-hæmmere:

Øget risiko for overfølsomhed er blevet rapporteret, når allopurinol gives sammen med ACE-hæmmere, især ved nedsat nyrefunktion. F.eks. ved samtidig administration af allopurinol og captopril kan der være forøget risiko for hudreaktioner, især ved kronisk nyresvigt.

Diuretika:

Interaktion mellem allopurinol og furosemid, der resulterer i øget serum urat og plasma oxipurinol koncentrationer har været rapporteret. Øget risiko for overfølsomhed er blevet rapporteret, når allopurinol gives sammen med diuretika, især thiazider og især ved nedsat nyrefunktion.

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.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkeligt evidens om sikkerheden af allopurinol ved graviditet hos mennesker. Dyreforsøg vedrørende reproduktionstoksicitet har vist modstridende resultater (se pkt. 5.3).

Allopurinol må kun anvendes under graviditet, hvis der ikke er et mere sikkert alternativ, og når selve sygdommen udgør en risiko for moderen eller barnet.

Amning

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

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

Ikke mærkning.

Eftersom bivirkninger såsom vertigo, døsighed og ataksi er blevet rapporteret hos patienter, der fik allopurinol, bør patienterne udvise forsigtighed, før de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er sikre på, at allopurinol ikke nedsætter deres evne hertil.

**4.8 Bivirkninger**

Der er ingen moderne, klinisk dokumentation for dette produkt, som kan anvendes til dokumentation for fastlæggelse af hyppigheden af bivirkningerne. Bivirkninger kan variere i forekomst afhængigt af dosis, og af om det gives i kombination med andre terapeutiske stoffer.

Kategorierne for bivirkningernes hyppighed er estimater: for de fleste bivirkninger findes der ikke egnede data til at beregne forekomsten. Bivirkningerne, der er identificeret ved overvågning efter markedsføring, anses for at være sjældne eller meget sjældne. Hyppigheden er defineret i henhold til følgende konvention:

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).

Forekomsten af bivirkningerne er højere ved nyre- og/eller leverlidelse.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  |  | Furunkulose |  |
| Blod- og lymfesystem |  |  |  | Agranulocytose1, aplastisk anæmi1, trombocytopeni1, leukopeni, leukocytose, eosinofili og ren aplasi med røde blodlegemer |  |
| Immunsystemet |  | Overfølsomheds-reaktioner2. |  | Angioimmuno-blastisk lymfadenopati, anafylaktisk reaktion |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  | Diabetes mellitus, hyperlipidæmi |  |
| Psykiske lidelser |  |  |  | Depression |  |
| Nervesystemet |  |  |  | Koma, paralyse, ataksi, neuropati, paræstesi, somnolens, hovedpine, smagsforstyrrelser | Aseptisk meningitis |
| Øjne |  |  |  | Katarakt, synsforstyrrelse, makulære ændringer |  |
| Øre og labyrint |  |  |  | Vertigo |  |
| Hjerte |  |  |  | Angina, bradykardi |  |
| Vaskulære sygdomme |  |  |  | Hypertension |  |
| Mave-tarm-kanalen |  | Opkastning, kvalme3, diarré. |  | Recidiverende hæmatemese, steatorrhoea, stomatitis, ændring i afføringsmønster |  |
| Lever og galdeveje |  | Asymptomatiske forhøjelser i leverfunktions­tests. | Hepatitis (herunder levernekrose og granulomatøs hepatitis)4. |  |  |
| Hud og subkutane væv | Udslæt5. |  | Stevens-Johnson syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN)6. | Angioødem7, afgrænset medikamentelt udslæt, alopeci, misfarvet hår |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  | Muskelsmerter |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Urolithiasis. | Hæmaturi, azetomi /uræmi |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Mandlig infertilitet, erektil dysfunktion, gynækomasti |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet |  |  |  | Ødem, generel utilpashed, asteni, feber8 |  |
| Undersøgelser | Øget indhold af thyroidea-stimulerende hormon i blodet9 |  |  |  |  |

**1.** Der er modtaget meget sjældne rapporter om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, især hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der skal derfor udvises forsigtighed i denne patientgruppe.

**2.** Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder hudreaktioner forbundet med eksfoliation, feber, lymfadenopati, artralgi og/eller eosinofili, herunder Stevens-Johnson's syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, forekommer sjældent (se ”Hud og subkutane væv”). Associeret vaskulitis og vævsreaktion kan manifestere sig på mange måder, herunder hepatitis, nedsat nyrefunktion, akut cholangitis, xanthinsten og meget sjældent krampeanfald. Akut anafylaktisk shock er blevet rapporteret meget sjældent. Hvis sådanne reaktioner opstår, kan de forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen, og behandlingen med Allopurinol "Orion" bør seponeres *øjeblikkeligt og permanent*. Genbehandling bør ikke foretages hos patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN.

Kortikosteroider kan være fordelagtige til at overvinde overfølsomhedsreaktioner på huden. Når generelle overfølsomhedsreaktioner er forekommet, har nyre- og/eller leverlidelser sædvanligvis været til stede, især ved dødelig udgang.

Angioimmunoblastisk lymfadenopati er blevet beskrevet meget sjældent efter en biopsi af generel lymfadenopati. Lymfadenopatier er tilsyneladende reversible efter seponering af allopurinol.

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 hvilket som helst tidspunkt under behandlingen, skal allopurinol seponeres *øjeblikkeligt og permanent*.

Når generaliserede overfølsomhedsreaktioner er opstået, har nyre og/eller leverlidelser som regel været til stede, særligt når udfaldet har været fatalt.

**3.** I tidlige kliniske studier blev kvalme og opkastning rapporteret. For at øge den gastrointestinale tolerabilitet bør allopurinol tages efter et måltid.

**4.** Hepatisk dysfunktion er blevet rapporteret uden tydelige tegn på mere generel overfølsomhed.

**5.** Hudreaktioner er de mest almindelige reaktioner og kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Det kan være i form af udslæt, makulopapulært, nogle gange skællende, nogle gange rødligt og sjældent eksfoliativ.

Allopurinol bør seponeres *øjeblikkeligt*, hvis sådanne reaktioner opstår. Efter bedring oven på milde reaktioner, kan allopurinolbehandlingen, hvis ønsket, genoptages med en mindre dosis (f.eks. 50 mg/dag) og gradvist øges. Hvis udslættet vender tilbage, skal allopurinol seponeres permanent, da mere alvorlig overfølsomhed kan opstå.

**6.** Hvis SJS/TEN, eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner ikke kan udelukkes, må allopurinol IKKE reintroduceres på grund af potentialet for en alvorlig eller endda dødelig reaktion. Den kliniske diagnose af SJS/TEN udgør fortsat grundlaget for beslutningen. Hvis sådanne reaktioner opstår når som helst under behandlingen, bør allopurinol seponeres straks og permanent.

**7.** Angioødem er blevet rapporteret at opstå med og uden tegn og symptomer på en mere generel overfølsomhedsreaktion.

**8.** Det er blevet rapporteret, at feber opstår med eller uden tegn og symptomer på en mere generel 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 hypothyreoidisme.

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**

Der er rapporteret om indtagelse af op til 22,5 g allopurinol uden bivirkninger. Symptomer og tegn inkluderer kvalme, opkastning, diarré og svimmelhed og er blevet rapporteret hos en patient, der indtog 20 g allopurinol. Restitution fulgte efter generel understøttende behandling. Massiv absorption af allopurinol kan føre til betydelig hæmning af xanthinoxidaseaktivitet, hvilket ikke burde have nogen uønsket virkning, medmindre det har indvirkning på samtidig indtagelse af lægemidler, især med 6‑mercaptopurin og/eller azathioprin. Tilstrækkelig hydrering for at opretholde optimal diurese, fremskynder udskillelsen af allopurinol og dets metabolitter. Hvis det anses nødvendigt, kan hæmodialyse anvendes.

**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 er en hæmmer af xanthinoxidase. Allopurinol og dets hovedmetabolit oxipurinol sænker niveauet af urinsyre i plasma og urin ved at hæmme xanthinoxidase, som er enzymet, som katalyserer oxidationen af hypoxanthin til xanthin og xanthin til urinsyre. Ud over hæmningen af purinkatabolisme hos nogle, men ikke alle hyperurikæmiske patienter, hæmmes *de novo*-purinbiosyntesen via feedback-hæmning af hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase. Andre metabolitter af allopurinol inkluderer allopurinol ribosid og oxipurinol‑7 ribosid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Allopurinol er aktivt, når det gives oralt, og det absorberes hurtigt fra den øvre mave-tarm-kanal.

Man har ved studier påvist allopurinol i blodet 30–60 minutter efter dosering. Estimater for biotilgængelighed varierer fra 67 % til 90 %. Maksimal plasmakoncentration af allopurinol forekommer generelt ca. 1½ time efter oral administration af allopurinol, men falder hurtigt og kan knapt påvises efter 6 timer. Maksimale koncentrationer af oxipurinol forekommer generelt 3–5 timer efter oral administration af allopurinol og er mere vedvarende.

Fordeling

Allopurinol bindes ubetydeligt af plasmaproteiner, og derfor menes variationer i proteinbinding ikke at ændre clearance signifikant. Allopurinols tilsyneladende distributionsvolumen er ca. 1,6 l/kg, hvilket antyder 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, når xanthinoxidaseaktiviteten er høj.

Biotransformation

Den vigtigste metabolit af allopurinol er oxipurinol. Andre metabolitter af allopurinol omfatter allopurinol-ribosid og oxipurinol‑7‑ribosid.

Elimination

Ca. 20 % af den indtagede allopurinol udskilles i fæces i løbet af 48‑72 timer. Allopurinol metaboliseres hovedsageligt til oxipurinol ved xanthinoxidase og aldehydoxidase med mindre end 10 % af det uomdannede lægemiddelstof udskilt i urinen. Allopurinols plasmahalveringstid er ca. 1‑2 timer.

Oxipurinol er en mindre potent hæmmer af xanthinoxidase end allopurinol, men oxipurinols plasmahalveringstid er mere langvarig. Estimater varierer fra 13 til 30 timer hos mennesker. Derfor opretholdes effektiv hæmning af xanthinoxidase i en 24-timers periode med en enkelt daglig dosis allopurinol. Hos patienter med normal nyrefunktion vil oxipurinol gradvist akkumuleres, indtil en steady state-plasmakoncentration af oxipurinol er nået. Sådanne patienter, der tager 300 mg allopurinol/dag, vil generelt have plasmakoncentrationer af oxipurinol på 5‑10 mg/l.

Oxipurinol elimineres uomdannet i urinen, men har en lang halveringstid, fordi det gennemgår tubulær reabsorption. Rapporterede værdier for halveringstiden er 13,6–29 timer. Det brede interval i disse værdier kan skyldes variationer i designet for studiet og/eller kreatininclearance hos patienterne.

Farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion

Allopurinol- og oxipurinolclearance er stærkt nedsat hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket resulterer i højere plasmaniveauer ved kronisk behandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion, hos hvilke kreatininclearance var 10‑20 ml/min, var plasmakoncentrationen af oxipurinol ca. 30 mg/l efter forlænget behandling med 300 mg allopurinol/dag. Dette er omtrent den koncentration, som kunne opnås ved doser på 600 mg/dag hos folk med normal nyrefunktion. Nedsat dosis af allopurinol er derfor nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetik hos ældre patienter

Lægemidlets kinetik bliver sandsynligvis ikke ændret på anden vis end pga. nedsættelse af nyrefunktionen (se ”Farmakokinetik hos patienter med nedsat nyrefunktion”).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Teratogenicitet

Et studie med mus, som fik intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 og 13 af drægtighedsperioden, resulterede i føtale abnormaliteter, men i lignende studier med rotter, som fik 120 mg/kg på dag 12 i drægtighedsperioden, blev der ikke observeret abnormaliteter. Omfattende studier med høje orale doser allopurinol på op til 100 mg/kg/dag i mus, op til 200 mg/kg/dag i rotter og op til 150 mg/kg/dag i kaniner på dag 8 og 16 i drægtighedsperioden medførte ingen teratogen virkning.

Et *in vitro*-studie med føtale spytkirtler fra mus i cellekultur for at opdage embryotoksicitet indikerede, at allopurinol ikke ville forventes at forårsage embryotoksicitet uden også at forårsage maternel toksicitet.

I dyrestudier resulterede applikation over længere tid af høje doser af allopurinol i dannelse af xanthinbundfald (urolithiasis), som førte til morfologiske ændringer i de urinledende organer.

Der er ikke yderligere ikke-kliniske data, der anses for at være af relevans for den kliniske sikkerhed andre end dem, der er nævnt i andre punkter i dette produktresume.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Stearinsyre

Kun i 300 mg

Sunset Yellow FCF aluminiumlak (E110)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVDC/PVC/aluminiumblister

Pakningsstørrelser

100 mg: 50 og 100 stk.

300 mg: 30 og 100 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**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 53404

300 mg: 53405

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. februar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. maj 2023