

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zyloric™ 100 mg tabletter

Zyloric™ 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder henholdsvis 100 mg eller 300 mg allopurinol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Zyloric 100 mg: Hver tablett inneholder også 50 mg laktose.

Zyloric 300 mg: Hver tablett inneholder også 150 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter

Zyloric 100 mg tabletter er runde, hvite til off-white, bikonvekse, med delestrek og preget med Z1 på den ene siden.

Zyloric 300 mg tabletter er runde, hvite til off-white, bikonvekse, med delestrek og preget med Z3 på den ene siden.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Arthritis urica og andre tilstander med hyperurikemi. Som profylakse og eventuelt behandling av urinsyrenefropati ved intensiv behandling med cytostatika eller radioterapi samt ved andre tilstander med økt nukleoprotein nedbrytning. Behandling og profylakse ved gjentatte tilfeller av kalsiumoksalat-/fosfatnyrestensanfall hos pasienter med hyperurikemi, urinsyrenefropati eller med tendens til å danne uratstener.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Behandling med allopurinol bør startes med lav dose, f.eks. 100 mg/dag, for å redusere risiko for bivirkninger. Dosen økes kun dersom serumurat-responsen ikke er tilfredsstillende. Særlig forsiktighet bør utvises ved nedsatt nyrefunksjon. (se spkt. 4.2 *redusert nyrefunksjon* og pkt. 4.4).

Arthritis urica:

Vanligvis 200–300 mg/dag. Pasienter med svær urinsyregikt med tophi kan trenge inntil 600 mg/dag. Normalt urinsyrenivå i serum oppnås vanligvis på 1-3 uker.

Forebygging og behandling av uratstener:

I samme doser som anbefalt ved urinsyregikt, sammen med høyt væskeinntak og alkalisering av urinen.

For å forebygge urinsyrenefropati ved maligne sykdommer:

Behandlingen bør startes med 200 mg 3 ganger daglig i 3 dager før strålebehandling eller behandling med cytostatika påbegynnes. Bør gis så lenge man kan vente hyperurikemi.

Pediatrisk populasjon

Barn: 6 - 10 år: 10–20 mg/kg pr. døgn, maksimalt 300 mg fordelt på 3 doser. *Under 6 år:* Vanligvis 50 mg 3 ganger daglig. Responsen bør vurderes etter 48 timers behandling og dosen justeres om nødvendig.

Eldre pasienter

I mangel av spesifikke data bør den laveste doseringen som gir tilfredsstillende uratreduksjon anvendes. Vær særlig oppmerksom på rådene under spkt. 4.2 *Redusert nyrefunksjon* og pkt. 4.4.

Redusert nyrefunksjon:

Ved alvorlige nyreinsuffisiens kan det være nødvendig å gi doser som er lavere enn 100 mg daglig eller å øke doseintervallet, dvs. 100 mg gis med intervaller lengre enn ett døgn. Alternative doseringer basert på kreatininclearance er ikke tilfredsstillende fordi lave clearancenivåer ikke er eksakte. Hvis det er mulig å følge konsentrasjonen av oksypurinol i plasma, bør doseringen justeres slik at man kan opprettholde et plasmanivå som ikke overstiger 100 µmol/liter (15,2 µg/ml).

Dosering ved dialysebehandling: Allopurinol og dets metabolitter fjernes under dialysebehandling. Om dialyse er påkrevd 2-3 ganger pr uke bør en alternativ dosering vurderes, med 300-400 mg etter hver dialyse. Ingen dosering mellom dialysebehandlingene.

Redusert leverfunksjon: Til pasienter med leversvikt anbefales reduserte doser og man bør følge biokjemiske parametere på leverfunksjonen i starten av behandlingen.

Behandling av sykdommer med høy uratomsetning, for eksempel neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Det anbefales å korrigere eksisterende hyperurikemi og/eller hyperurikosuri med allopurinol før cytotoksisk terapi innledes. Det er viktig med tilstrekkelig væsketilførsel for å vedlikeholde optimal diurese, og alkalisering av urinen anbefales for å øke løselighet av urat/urinsyre i urinveiene. Dosering av allopurinol bør være på de laveste nivåene av anbefalt doseringsplan.

Hvis urinsyrenefropati eller annen sykdom har redusert nyrefunksjonen, bør rådene gitt i spkt. 4.2 «*redusert nyrefunksjon*» følges. Disse trinnene kan redusere risikoen for at utfelling av xantin og/eller oksypurinol kompliserer den kliniske situasjonen (se pkt. 4.5 og pkt. 4.8).

Råd om overvåking

Doseringen må justeres ved overvåking av konsentrasjonene av urat i serum og nivåene av urat/urinsyre i urin ved passende intervaller.

Administrasjonsmåte

Allopurinol kan tas oralt én gang daglig etter et måltid. Det tolereres godt, særlig etter mat. Dersom daglig dosering overstiger 300 mg og gastrointestinal intoleranse påvises, kan et oppdelt doseregime være nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Ved hudreaksjoner eller andre overfølsomhetsreaksjoner, må behandlingen avsluttes umiddelbart (se pkt.4.8).

Hypersensitivitetssyndrom (DRESS), Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Hypersensitivitet mot allopurinol kan manifestere seg på mange på mange måter, inkludert makulopapulære utslett, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS) og SJS/TEN. Disse reaksjonene er kliniske diagnoser og deres kliniske presentasjoner skal ligge til grunn for beslutningstaking. Om slike reaksjoner inntreffer på noe tidspunkt i behandlingen skal allopurinol seponeres øyeblikkelig. Reintroduksjon av allopurinol skal ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden.

HLA-B*5801-allele

HLA-B*5801-allelen har vist seg å være tilknyttet risikoen for å utvikle allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelen varierer stort mellom de etniske populasjonene: opptil 20 % i Han kinesisk populasjon, 8-15 % i thai, omtrent 12 % i den koreanske populasjonen og 1-2 % hos personer av japansk eller europeisk opphav.

Screening for HLA-B*5801 skal vurderes før start av behandlingen med allopurinol hos pasientundergrupper der prevalens av denne allelen er kjent for å være høy. Kronisk nyresykdom kan øke risikoen hos disse pasientene ytterligere. I tilfelle ingen HLA-B*5801-genotype kartlegging er tilgjengelig for pasienter med Han kinesisk, thai eller koreansk opphav, skal fordelene grundig vurderes og i betydelig grad oppveie for mulig høyere risikoer før start av behandling. Bruk av genotype kartlegging er ikke fastlagt hos andre pasientpopulasjoner.

Hvis pasienten er en kjent bærer av HLA-B*5801 (spesielt hos de som er av Han kinesisk, thai eller koreansk opphav), skal behandling med allopurinol ikke påbegynnes med mindre det ikke finnes andre tilfredsstillende behandlingsalternativer og fordelen menes å overgå risikoen. Ekstra oppmerksomhet for tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN kreves, og pasienten skal informeres om behovet for å slutte å ta behandlingen umiddelbart ved første forekomst av symptomer.

SJS/TEN kan fortsatt forekomme hos pasienter som er HLA-B*5801 negative, uansett etniske opphav.

Redusert nyre- eller leverfunksjon

Det bør vurderes en redusert dose til pasienter med redusert lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Pasienter som behandles for hypertensjon eller hjerteinsuffisiens, for eksempel med diuretika eller ACE-hemmere, kan samtidig ha en viss reduksjon av nyrefunksjon, og allopurinol må brukes med forsiktig i denne gruppen.

Kronisk renal insuffisiens og samtidig bruk av diuretika, særlig tiazider, er blitt forbundet med en økt risiko for allopurinol-indusert SJS/TEN og andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner.

Asymptomatisk hyperurikemi

Ved asymptomatisk hyperurikemi per se bør ikke-medikamentell behandling av den underliggende årsaken prøves først.

Akutt anfall av arthritis urica

Allopurinolbehandling bør ikke startes før et akutt anfall er fullstendig avtatt. Under den innledende behandlingen kan allopurinol fremkalle akutte anfall av arthritis urica. Det anbefales derfor profylaktisk behandling med et egnet antiinflammatorisk middel eller kolchicin (0,5 mg 3 ganger daglig) i ca. 1 måned i forbindelse med oppstart av allopurinolbehandling. Konsulter litteraturen for data om hensiktsmessig dosering, forsiktighetsregler og advarsler. Dersom pasienten utvikler akutte anfall av urinsyregikt under allopurinolbehandlingen, skal pasienten behandles med egnet antiinflammatorisk middel i tillegg til allopurinol.

Xantinutfelling

Ved tilstander der dannelsen av urat er svært forhøyet (f.eks. ved behandling av maligne sykdommer; Lesch-Nyhans syndrom), kan den absolutte konsentrasjonen av xantin i urinen bli så høy at man kan få xantin-utfelling i urinveiene. Dette forekommer imidlertid sjelden, og risikoen reduseres ved adekvat væsketilførsel.

Utdriving av uratstener

Allopurinolbehandling kan føre til oppløsning av store uratstener fra nyrebekkenet. Disse kan sette seg fast i ureter.

Generelt

Gastrointestinale plager forårsaket av allopurinol kan som regel unngås ved at det tas i forbindelse med et måltid.

Sykdom i skjoldbruskkjertel

Økte TSH-verdier ($>5,5 \mu\text{IE/ml}$) ble observert hos pasienter med lang behandling med allopurinol (5,8 %) i en langtids åpen forlengelsesstudie. Det kreves forsiktighet når allopurinol anvendes til pasienter med forandringer i funksjonen til skjoldbruskkjertelen..

Laktose

Dette legemidlet inneholder laktosemonohydrat. Bør ikke brukes hos pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktasemangel (Lapp-laktasemangel) eller glukose – galaktosemalabsorpsjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

6-merkaptopurin og azatioprin

Azatioprin metaboliseres til 6-merkaptopurin som xantinoksidase opphever virkningen av. Når 6-merkaptopurin eller azatioprin gis samtidig med allopurinol, en xantinoksidasehemmer, vil hemming av xantinoksidase forlenge virkningen. Serumkonsentrasjoner av 6-merkaptopurin eller azatioprin kan nå toksiske nivåer med påfølgende livstruende pancytopeni og myelosuppresjon når disse legemidlene gis samtidig med allopurinol. Samtidig bruk av allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin skal derfor unngås. Hvis det avgjøres at samtidig administrering med 6-merkaptopurin eller azatioprin er klinisk nødvendig, skal dosen reduseres til en fjerdedel (25 %) av vanlig dose med 6-merkaptopurin eller azatioprin, og det skal sørges for hyppig hematologisk overvåking (se pkt. 4.4).

Pasienter skal bli bedt om å rapportere eventuelle tegn eller symptomer på benmargssuppresjon (uforklarlige blåmerker eller blødninger, sår hals, feber).

Vidarabin (adenin-arabinosid)

Halveringstiden av vidarabin i plasma kan økes ved samtidig behandling med allopurinol. Når de to legemidlene brukes samtidig, er det nødvendig med ekstra oppmerksomhet for å gjenkjenne økt toksisk effekt.

Klorpropamid

Ved redusert nyrefunksjon kan det være en økt risiko for forlenget hypoglykemisk effekt av klorpropamid når det gis sammen med allopurinol fordi allopurinol og klorpropamid trolig konkurrerer om ekskresjon fra renale tubuli.

Kumarinantikoagulantia

Det foreligger sjeldne rapporter om økt effekt av warfarin og andre kumarinantikoagulantia når de administreres samtidig med allopurinol. Pasienter som behandles med antikoagulantia, bør alltid overvåkes nøye.

Fenytoin

Allopurinol kan hemme oksidering av fenytoin i leveren, men det er ikke dokumentert at dette har noen klinisk betydning.

Teofyllin

Hemmet metabolisme av teofyllin er rapportert. Interaksjonsmekanismen kan forklares ved at xantinoksidase er involvert i biotransformasjonen av teofyllin. Teofyllinnivået bør måles hos pasienter som starter allopurinolbehandling eller som øker dosen.

Ampicillin/amoksisicillin

Øket frekvens av hudreaksjoner er observert ved samtidig bruk av allopurinol og ampicillin eller amoksisicillin, sammenlignet med pasienter som ikke får begge legemidler. Årsaken til den rapporterte sammenhengen er ikke fastsatt. Det anbefales imidlertid at pasienter som får allopurinol får alternativer til ampicillin eller amoksisicillin hvis mulig

Cytostatika

Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) kan bloddyskrasi forekomme hyppigere enn når disse virkestoffene administreres hver for seg.

Overvåkning av blodverdier skal derfor utføres med jevne mellomrom.

Ciklosporin

Øket plasmakonsentrasjon av ciklosporin kan forekomme under samtidig behandling med allopurinol. Muligheten for økt ciklosporintoksisitet må vurderes hvis legemidlene administreres samtidig.

Didanosin

Hos friske, frivillige forsøkspersoner og HIV-pasienter som ble behandlet med didanosin, ble C_{max} og AUC tilnærmelesvis fordoblet for didanosin ved samtidig bruk av 300 mg allopurinol daglig uten å påvirke halveringstiden. Det kan derfor være påkrevet med reduksjon av didanosindosen ved samtidig bruk av allopurinol.

Salisylater og urikosuriske midler

Allopurinols aktive hovedmetabolitt, oksypurinol, utskilles i nyrene via samme mekanismer som urinsyre. Legemidler som øker urinsyreutskillelsen f.eks. probenecid, eller høye doser av salisylater kan øke utskillelsen av oksypurinol. Dette kan nedsette effekten av allopurinol, og betydningen av dette bør vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Diuretika

Det er rapportert en interaksjon mellom allopurinol og furosemid som medførte økte konsentrasjoner av serum-urat og plasma-oksypurinol.

Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med diuretika, særlig tiazider, og spesielt ved svekket nyrefunksjon.

ACE-hemmere (ACE = angiotensin-converting enzyme)

Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med ACE-hemmere, spesielt ved redusert nyrefunksjon.

Aluminiumhydroksid

Hvis aluminiumhydroksid tas samtidig med allopurinol, kan allopurinol ha en hemmende effekt på virkningen av aluminiumhydroksid. Det skal være et intervall på minst 3 timer mellom inntak av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaringen fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Allopurinol bør ikke brukes under graviditet.

Amming:

Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. I en studie med en kvinne er det blitt vist at allopurinol og oksypurinol skilles ut i brystmelk. Ingen allergiske, biokjemiske, hematologiske eller andre effekter av allopurinol eller midlets metabolitter ble sett på barnet som fikk brystmelk.

Allopurinol under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden bivirkninger som søvnighet, svimmelhet og ataksi er rapportert hos pasienter som får allopurinol, bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring, betjening av maskiner eller deltagelse i farlige aktiviteter inntil det er fastsatt at han/hun ikke påvirkes av allopurinol.

4.8 Bivirkninger

Det finnes ingen moderne klinisk dokumentasjon som ligger til grunn for bestemmelse av bivirkningsfrekvensen for allopurinol. Bivirkningene kan variere i hyppighet, avhengig av administrert dose og om denne gis sammen med andre preparater.

Frekvensen av bivirkningene beskrevet nedenunder, er estimer. De fleste reaksjoner mangler underbyggende data til bestemmelse av hyppighet. Bivirkninger som er bestemt ut fra data etter markedsføring er ansett som sjeldne eller svært sjeldne. Følgende konvensjon er brukt til frekvens klassifisering:

Svært vanlige	$\geq 1/10$
Vanlige	$\geq 1/100$ til $< 1/10$
Mindre vanlige	$\geq 1/1000$ til $< 1/100$
Sjeldne	$\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$
Svært sjeldne	$< 1/10\ 000$
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)>	

Hyppigheten av bivirkninger er størst hos pasienter med nyre og/eller leversykdom.

Tabell med oversikt over bivirkninger

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
-------------------	----------	------------

Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	Furunkel
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Agranulocytose ¹ Aplastisk anemi ¹ Trombocytopeni ¹
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet ²
	Svært sjeldne	Angioimmunoblastisk T-cellelymfom ³ Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Diabetes mellitus Hyperlipidemi
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært sjeldne	Koma Paralyse Ataksi Perifer neuropati Parestesi Somnolens Hodepine Dysgeusi
	Ikke kjent	Aseptisk meningitt
Øyesykdommer	Svært sjeldne	Katarakt Svekket syn Makulopati
Sykdommer i øre og labyrint	Svært sjeldne	Vertigo
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Angina pectoris Bradykardi
Karsykdommer	Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Oppkast ⁴ Kvalme ⁴ Diaré
	Svært sjeldne	Hematemese Steatose Stomatitt Endring i avføringsvanene
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Unormal leverfunksjonstest ⁵
	Sjeldne	Hepatitt (inkludert hepatisk nekrose og granulomatøs hepatitt) ⁵
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Sjeldne	Stevens-Johnsons syndrom / toksisk epidermal nekrolyse ⁶
	Svært sjeldne	Angioødem ⁷ Legemiddelutslett Alopesi Endret hårfarge
	Ikke kjent	Lichenoid legemiddelreaksjon
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Hematuri Azotemi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Mannlig infertilitet Erekttil dysfunksjon Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet	Svært sjeldne	Ødem Ubehag Asteni Pyreksi ⁸

Undersøkelser	Vanlige	Økning av tyroïdstimulerende hormon i blodet ⁹
---------------	---------	---

- 1 Svært sjeldne rapporter har blitt mottatt om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi, spesielt hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon, som underbygger behovet for en grundig behandling hos denne pasientgruppen.
- 2 En forsinket multiorgan hypersensitivitetslidelse (kjent som hypersensitivitessyndrom eller DRESS) med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunksjonsprøver og “vanishing bile duct”-syndrom (destruksjon og tap av intrahepatiske galleganger) som forekommer i ulike kombinasjoner. Andre organer kan også bli påvirket (f.eks. lever, lunger, nyrer, pankreas, myokard og tykktarm). Dersom slike reaksjoner skulle oppstå, når som helst under behandlingen, bør Zyloric seponeres umiddelbart og permanent. I slike tilfeller må behandlingen straks avvikles og ikke gjenopptas. Kortikosteroider kan være gunstige til behandling av hypersensitivetsreaksjoner i huden. Når generaliserte overfølsomhetsreaksjoner har forekommet har også nyre- og/eller leversykdom vært til stede, spesielt i tilfeller hvor utfallet var fatalt.
- 3 Angioimmunoblastisk T-cellelymfom er blitt beskrevet som svært sjeldent etter biopsi av en generell lymfadenopati. Tilstanden virker å være reversibel ved seponering av allopurinol.
- 4 Ved tidlige kliniske studier ble det rapportert kvalme og oppkast. Ytterligere rapporter foreslår at denne reaksjonen ikke er et signifikant problem, og den kan unngås ved å ta allopurinol etter måltider.
5. Leverdysfunksjon er rapportert uten åpenbare tegn på mer generell hypersensitivitet
6. Hudreaksjoner og hypersensitivetsreaksjoner med kløe, makulopapulære forandringer, noen ganger skjullet utslett og overflatiske punktblødninger (purpura), i sjeldne tilfeller også avflassende, er de vanligste bivirkningene. Disse kan opptre når som helst under behandling. Mer alvorlige hudreaksjoner forbundet med feber, lymfadenopati, artralgi og/eller eosinofili (SJS og TEN) er sjeldent rapportert. Ved overfølsomhetsreaksjoner må behandlingen straks opphøre. Risikoen for SJS og TEN, samt andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner, er størst i behandlingens første uker. De beste resultatene i behandlingen av slike reaksjoner oppnås ved tidlig diagnose og umiddelbart avbrudd av alle mistenkelige legemidler. Hvis allopurinolbehandling er blitt avviklet på grunn av milde hudreaksjoner (dvs. ikke tegn eller symptomer på SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner), kan allopurinol introduseres på nytt med en lav dose (for eksempel 50 mg/dag) som deretter gradvis økes. Det er vist at HLA-B*5801-allelet er forbundet med risiko for utvikling av allopurinol-relatert hypersensitivitessyndrom og SJS/TEN. Bruken av genotyping som et screeningverktøy for å treffe behandlingsbeslutninger med allopurinol er ikke fastlagt. Hvis de originale symptomene forekommer igjen, må allopurinol fjernes PERMANENT, fordi det kan forekomme alvorlige hypersensitivetsreaksjoner (se pkt. 4.8 Forstyrrelser i immunsystemet). Hvis SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivetsreaksjoner ikke kan utelukkes, må allopurinol IKKE introduseres på nytt grunnet potensial for en sterk og muligens dødelig reaksjon. Den kliniske diagnosen av SJS/TEN og andre hypersensitivetsreaksjoner ligger fortsatt til grunn for beslutningen som må tas.
7. Angioødem er rapportert med og uten tegn på symptomer på mer generell allopurinol hypersensitivitet.
8. Feber er rapportert med og uten tegn på symptomer på mer generell allopurinol hypersensitivitet.
9. Forekomsten av økt tyroïdstimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innflytelse på nivåene av fritt T4 eller hadde TSH-nivåer som antyde subklinisk hypothyroidisme.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Massiv absorpsjon av allopurinol kan føre til betydelig hemming av xantinoksidaseaktivitet. Slik hemming er ikke sett å ha uheldige virkninger med mindre pasienten behandles med andre legemidler, spesielt med 6-merkaptopurin og/eller azatioprin.

Symptomer

Det er blitt rapportert inntak av opptil 22,5 g allopurinol uten bivirkninger. Det er også rapportert symptomer som omfatter kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet hos en pasient som spiste 20 g allopurinol. Restitusjon ble oppnådd med vanlige støttetiltak.

Behandling

Tilstrekkelig hydrering vil opprettholde optimal diurese og muliggjør utskillelse av allopurinol og metabolitter. Ved alvorlig overdosering bør dialyse overveies.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Preparater som hemmer urinsyreproduksjonen, ATC-kode: M04A A01

Virkningsmekanisme

Reduserer dannelsen av urinsyre ved hemming av enzymet xantinoksidase, som katalyserer oksideringen av hypoxantin til xantin og xantin til urinsyre, som er sluttproduktet i purinstoffskiftet.

Farmakodynamiske effekter

Allopurinol reduserer urinsyrespeilet i serum, mobiliserer uratutfellinger i vevet, reduserer uratutskillelse i urin og forhindrer derved dannelse av uratstener og grus i urinen.

I tillegg til hemming av purin-nedbryting, undertrykkes *de novo* purinbiosyntese hos enkelte, men ikke alle, hyperurikemiske pasienter, via feedbackhemming av hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Allopurinol er aktivt når midlet gis oralt, og det absorberes hurtig fra den øvre delen av fordøyelseskanaalen. Studier har påvist allopurinol i blodet 30 til 60 minutter etter dosering. Anslått biotilgjengelighet: 67-90 %.

Maksimalt plasmanivå av allopurinol oppnås vanligvis 1,5 timer etter oral administrasjon av allopurinol. Deretter synker nivået hurtig og kan så vidt påvises etter 6 timer. Maksimal plasmakonsentrasjon av den aktive metabolitten, oksypurinol, oppnås etter 3–5 timer. Plasmakonsentrasjon av oksypurinol opprettholdes betydelig lengre enn allopurinol.

Distribusjon

Allopurinol bindes i ubetydelig grad til plasmaproteiner, og variasjoner i proteinbinding antas ikke å endre clearance signifikant. Allopurinols tilsynelatende distribusjonsvolum er cirka 1,6 liter/kg, noe som antyder relativt omfattende opptak i vev.

Biotransformasjon

Allopurinols hovedmetabolitt er oksypurinol. Andre allopurinolmetabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

Eliminasjon

Cirka 20 % av inntatt allopurinol utskilles i fæces. Allopurinol elimineres hovedsakelig ved metabolsk konvertering til oksypurinol av xantinoksidase og aldehydoksidase, med mindre enn 10 % uendret legemiddel utskilt i urinen.

Allopurinols halveringstid er 0,5–1,5 timer. Oksypurinol er en mindre potent xantinoksidasehemmer enn allopurinol, men oksypurinols halveringstid i plasma er mye lenger. Halveringstiden for oksypurinol er 13–30 timer hos menneske. Effektiv hemming av xantinoksidase vedlikeholdes derfor over en periode på 24 timer med én enkelt daglig allopurinoldose.

Pasienter med normal nyrefunksjon vil gradvis akkumulere oksypurinol inntil det oppnås steady-state plasmakonsentrasjon av oksypurinol. Disse pasientene som tar 300 mg allopurinol daglig, vil generelt ha plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på 5 til 10 mg/liter.

Oksypurinol elimineres uendret i urinen, men har en lang eliminasjonshalveringstid på grunn avreabsorpsjon i nyrene. Rapporterte verdier for eliminasjonens halveringstid er fra 13,6 til 29 timer. De store uregelmessighetene i disse verdiene kan skyldes variasjoner i studiedesign og/eller kreatinin-clearance hos pasientene.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pasienter med redusert nyrefunksjon

Utskillelse av allopurinol og oksypurinol reduseres i betydelig grad ved nedsatt nyrefunksjon, og dette medfører høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med redusert nyrefunksjon med kreatinin-clearance mellom 10 og 20 ml/min, viste plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på ca. 30 mg/liter etter langvarig behandling med 300 mg allopurinol daglig. Dette er omtrent den konsentrasjonen som oppnås med doser på 600 mg/dag ved normal nyrefunksjon. Det er derfor påkrevet med en redusert dose hos pasienter med redusert nyrefunksjon (se pkt 4.2).

Eldre pasienter

Legemidlets kinetikk endres sannsynligvis ikke på annen måte enn som følge av reduksjon av nyrefunksjonen (se pkt 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenese

Studier for å undersøke mutagenese har ikke avdekket negative effekter.

Karsinogenese

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

Reproduksjonstoksisitet

I en studie med mus som fikk intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg ved 10. eller 13. dag av drektighetsperioden ble det observert føtale unormaliteter, men i en lignende studie med rotter på 120 mg/kg på 12. dag av drektighetsperioden, ble det ikke observert noen unormaliteter. Omfattende studier av høye orale doser av allopurinol på opptil 100 mg/kg/dag til mus, opptil 200 mg/kg/dag til rotter og opptil 150 mg/kg/dag til kaniner ved 8. til 16. dag av drektighetsperioden ga ingen teratogen effekt.

En *in vitro*-studie hvor føtale spyttkjertler av mus i vekst ble brukt for å påvise embryotoksisitet indikerte at det ikke kan forventes at allopurinol forårsaker embryotoksisitet uten også å forårsake maternell toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktose, stivelse, povidon, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ingen spesielle krav

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tabletter på glass eller i blisterpakning.

Zyloric™ 100 mg: 100 tabletter.

Zyloric™ 300 mg: 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke aktuelt.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus, Dublin 24, Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: MTnr 5197

300 mg: MTnr 6216

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

100 mg: 12. mai 1967/14. mars 2007

300 mg: 14. mars 1977/14. mars 2007

10. OPPDATERINGSDATO

13.12.202411. DOSIMETRI

Ikke relevant

12. INSTRUKSJONER FOR TILBEREDELSE AV RADIOFARMAKA

Ikke relevant