

1. LEGEMIDLETS NAVN

Allopurinol Orion 100 mg tabletter
Allopurinol Orion 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett med Allopurinol Orion inneholder 100 mg eller 300 mg allopurinol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 100 mg tablett inneholder 48,2 mg laktose (som monohydrat).

Hver 300 mg tablett inneholder 145,9 mg laktose (som monohydrat) og 2,6 mg paraoransje FCF aluminium lake (azofargestoff).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Allopurinol Orion 100 mg tabletter er hvite til "off-white", ca. 7,5 mm, runde, bikonvekse, udrasjerte tabletter, merket med "AL" & "100" på hver sin side av en delestrek på den éne siden og umerket på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

Allopurinol Orion 300 mg tabletter er ferskenfargede, runde, ca. 11 mm, bikonvekse, udrasjerte tabletter, merket med "AL" & "300" på hver sin side av en delestrek på den ene siden og umerket på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

- alle former av hyperurikemi som ikke kan kontrolleres ved hjelp av diett, inkludert sekundær hyperurikemi av varierende årsaker og ved kliniske komplikasjoner av hyperurikemistilstander, særlig manifestert gikt, urinsyrenefropati og for å løse opp og forebygge nyrestein
- behandling av tilbakevendende nyrestein av kalsiumoksalat ved hyperurikosuri, når væske, diett og lignende tiltak har mislyktes.

Kun Allopurinol Orion 100 mg tabletter:

Barn og ungdom

- sekundær hyperurikemi av varierende årsaker
- urinsyrenefropati under behandling av leukemi
- arvelige enzymmangelsykdommer, Lesch-Nyhans-syndromet (partiell eller total hypoksantinguandin-fosforibosyltransferase-mangel) og adeninfosforibosyltransferase-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oral bruk.

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.

2-10 mg/kg kroppsvekt/dag eller 100-200 mg daglig ved milde tilstander, 300-600 mg daglig ved moderate tilstander, eller 700-900 mg daglig ved alvorlige tilstander. Man bør starte med en lav dose allopurinol f.eks. 100 mg/dag for å redusere risikoen for bivirkninger og kun øke dosen dersom serumurat-responsen ikke er tilfredsstillende. Ekstra forsiktighet bør utvises dersom nyrefunksjonen er nedsatt (se Pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Pediatrisk populasjon

Kun Allopurinol Orion 100 mg tabletter.

Barn (opp til 15 år):

10-20 mg/kg kroppsvekt/dag, maksimalt opptil 400 mg daglig, fordelt på 3 doser.

Bruk hos barn er sjelden indisert, unntatt ved maligne tilstander (særlig leukemi) og ved visse enzymlidelser som Lesch–Nyhans syndrom.

Kun Allopurinol Orion 300 mg tabletter.

Tablettene inneholder paraoransje FCF aluminium lake (azofargestoff) og bør ikke gis til barn.

Eldre

Ingen spesifikke doseanbefalinger, laveste mulige dose som gir tilstrekkelig reduksjon av urat bør brukes. Se anbefaling under *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* (se også pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Allopurinol og dens metabolitter utskilles via nyrene, og nedsatt nyrefunksjon kan dermed føre til retensjon av legemidlet og/eller dens metabolitter. Halveringstiden i plasma kan bli forlenget som følge av dette. Følgende skjema kan brukes som retningslinje for dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon:

Kreatininclearance	Dosering
> 20 ml/min	normal dose
10-20 ml/min	100-200 mg/dag
< 10 ml/min	100 mg/dag eller lengre doseringsintervall

Nøye vurdering bør gjøres ved nedsatt nyrefunksjon. Behandlingen bør startes med en maksdose på 100 mg/dag og bør kun økes dersom graden av serum- og/eller urinrespons ikke er tilfredsstillende. Ved alvorlig nyresvikt bør det gis mindre enn 100 mg per dag eller bruke enkeltdoser på 100 mg som gis med intervaller lengre enn ett døgn.

Hvis monitorering av plasmakonsentrasjonen av oksypurinol er tilgjengelig, bør dosen justeres for å opprettholde plasmanivået av oksypurinol under 100 mikromol/liter (15,2 mikrog/ml).

Doseringsanbefaling ved dialyse

Allopurinol og dets metabolitter fjernes under dialysebehandling. Dersom dialyse er nødvendig 2-3 ganger per uke, bør en alternativ doseringsplan vurderes, med 300-400 mg Allopurinol Orion umiddelbart etter hver dialyse og ingen dosering mellom dialysebehandlingene.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Det er anbefalt å ta leverfunksjonstester regelmessig i de tidlige stadier av behandlingen.

Behandling ved tilstander med høy urat-turnover, f.eks. neoplasi, Lesch–Nyhans syndrom
Eksisterende hyperurikemi og/eller hyperurikosuri bør behandles med Allopurinol Orion før behandling med cytostatika startes. Det er viktig med tilstrekkelig hydrering for å vedlikeholde optimal diurese og for alkalisering av urinen for å øke løseligheten av urinsyre i urinen. Allopurinol Orion-dosen bør være i det laveste intervallet.

Dersom urinsyrenefropati eller andre patologiske tilstander har forårsaket nedsatt nyrefunksjon, bør anbefalinger gitt under *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon* følges.

Disse trinnene kan redusere risikoen for xantin- og/eller oksypurinolutfelling som kompliserer den kliniske tilstanden (se pkt. 4.5 og 4.8).

Råd ved monitorering

Dosen bør justeres ved å monitorere serumkonsentrasjonen av urat og urinsyrenivå i urinen ved passende intervaller.

Administrasjonsmåte

Allopurinol Orion tabletter bør tas oralt 1 gang daglig etter måltid. Det er godt tolerert, særlig etter måltid. Skulle den daglige dosen overskride 300 mg og det foreligger gastrointestinal intoleranse, kan det være nødvendig å dele dosen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor allopurinol eller overfor 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).

Akutt urinsyregiktanfall

Allopurinolbehandling bør ikke startes før et akutt anfall av urinsyregikt har avtatt fullstendig, da ytterligere anfall kan fremkalles. Under initialbehandlingen kan allopurinol, som med urikosuriske legemidler, fremkalle akutte anfall av urinsyregikt. Det anbefales derfor profylaktisk behandling med et egnet antiinflammatorisk middel eller kolkisin i minst 1 måned. Det bør søkes etter råd i litteraturen for detaljer angående riktig dosering samt forsiktighetsregler og advarsler. Dersom pasienten utvikler akutte anfall under behandling med allopurinol, bør behandlingen fortsettes med samme dosering samtidig mens pasienten får behandling med et egnet antiinflammatorisk middel.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Reduserte doser bør gis til pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon er det en risiko for akkumulering av allopurinol (se pkt. 4.2). Pasienter under behandling mot hypertensjon eller hjertesvikt, f.eks. med diuretika eller ACE-hemmere, kan samtidig ha nedsatt nyrefunksjon. Allopurinol bør brukes med forsiktighet i denne gruppen.

Pasienter med kronisk nedsatt nyrefunksjon kan ha økt risiko for å utvikle hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert SJS/TEN, assosiert med allopurinol og samtidig bruk av diuretika, spesielt tiaziddiuretika. Ekstra overvåking for tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN er nødvendig, og pasienten skal informeres om nødvendigheten av å avslutte behandlingen umiddelbart og permanent ved første tegn på symptomer (se pkt. 4.8).

Asymptomatisk hyperurikemi er vanligvis ikke ansett som en indikasjon for allopurinol. Tilstanden kan bedres med væske og diett-endringer for å behandle den underliggende årsaken.

I svært sjeldne tilfeller kan trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi forekomme, særlig hos personer med nedsatt nyre-/leverfunksjon, som forsterker behovet for spesiell oppfølging i disse

pasientgruppene. Ved tegn og symptomer på hematologiske bivirkninger, bør seponering av behandlingen med allopurinol vurderes.

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 i sjeldne tilfeller bli så høy at man kan få xantin-utfelling i urinveiene. Risikoen reduseres ved adekvat væsketilførsel for å oppnå optimal fortykning av urinen.

Utdriving av urinsyrester

Behandling med allopurinol kan føre til oppløsning av store urinsyrester fra nyrebekkenet som kan sette seg fast i ureter.

Ved behandling av nyregikt og urinsyrester bør volumet med produsert urin være minst 2 liter per dag og pH på urinen bør være innenfor intervallet 6,4-6,8.

Hypersensitivitetssyndrom, SJS og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Allopurinol skal seponeres UMIDDELBART dersom det oppstår hudreaksjoner eller andre overfølsomhetsreaksjoner, da mer seriøse hypersensitivetsreaksjoner kan følge (se pkt. 4.8 - «Forstyrrelser i immunsystemet» og «Hud- og underhudssykdommer»). Hypersensitivitet mot allopurinol kan manifestere seg på mange måter, inkludert makulopapuløst eksantem, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS) og Stevens–Johnsons syndrom (SJS) / toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Disse reaksjonene er kliniske diagnoser og eventuelle beslutninger må baseres på det kliniske bildet. Hvis slike reaksjoner oppstår når som helst under behandlingen, bør allopurinol seponeres *umiddelbart*. Gjennomføring bør ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivetsreaksjoner i huden.

*HLA-B*5801-allelet*

HLA-B*5801-allelet er vist å være assosiert med risiko for å utvikle allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner: Opptil 20 % av den Han-kinesiske befolkningen, 8-15 % i thai, rundt 12 % av den koreanske befolkningen og 1-2 % hos individer av japansk eller europeisk opprinnelse. 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 genotyekartlegging 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.

Sykdom i skjoldbruskkjertelen

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

Hjelpestoffer

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Paraoransje FCF aluminium lake (azofargestoff) kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som “natriumfritt”.

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 (adeninarabinosid): Kliniske funn viser at halveringstiden til vidarabin i plasma øker ved samtidig bruk av allopurinol. Ved samtidig bruk av disse legemidlene, kreves det ekstra overvåking for å oppdage forsterkede toksiske effekter.

Salisylater og urikosuriske agenter: Oksypurinol, den terapeutisk aktive hovedmetabolitten av allopurinol utskilles via nyrene på en lignende måte som urat. Legemidler med urikosurisk aktivitet, f.eks. probenecid eller høye doser av salisylater, kan øke utskillelsen av oksypurinol. Dette kan nedsette den terapeutiske effekten av allopurinol, men den signifikante betydningen må vurderes i hvert enkelt tilfelle.

Klorpropamid: Ved nedsatt nyrefunksjon kan det være en økt risiko for forlenget hypoglykemisk effekt ved samtidig bruk av Allopurinol Orion og klorpropamid, da allopurinol og klorpropamid konkurrerer om utskillelse via nyrene.

Kumarinantikoagulantia: Det har vært sjeldne rapporter om økt effekt av warfarin og andre kumarinantikoagulantia ved samtidig bruk av allopurinol. Derfor bør alle pasienter som behandles med antikoagulantia monitoreres nøye.

Fenytoin: Allopurinol kan hemme oksidasjon av fenytoin i leveren, men noen klinisk betydning er ikke vist.

Teofyllin: Hemming av metabolismen av teofyllin er rapportert. Mekanismene ved interaksjonen kan forklares med xantinoksidase som er involvert i biotransformasjonen av teofyllin hos mennesker. Teofyllinnivået bør måles hos pasienter som starter allopurinolbehandling eller øker dosen.

Ampicillin/Amoksisicillin: En økning i frekvensen av hudreaksjoner har vært rapportert hos pasienter som behandles med ampicillin eller amoksisicillin ved samtidig bruk med allopurinol, sammenlignet med pasienter som ikke behandles med begge legemidlene. Årsaken er ikke fastslått. Det er anbefalt at pasienter som behandles med allopurinol bør, hvis mulig, bruke et alternativ til ampicillin eller amoksisicillin.

Cytostatika: Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosfamid, 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: Økt plasmakonsentrasjon av ciklosporin kan forekomme ved samtidig behandling med allopurinol. Ved samtidig bruk av legemidlene, bør mulig risiko for økt ciklosporin-mediert toksisitet vurderes.

Didanosin: Hos friske frivillige forsøkspersoner og hiv-pasienter behandlet med didanosin, ble C_{maks} og AUC omtrent fordoblet for didanosin i plasma ved samtidig behandling med allopurinol (300 mg daglig), uten å påvirke terminal halveringstid. Samtidig bruk av disse to legemidlene er generelt ikke anbefalt. Dersom samtidig bruk ikke kan unngås, kan en dosereduksjon av didanosin være påkrevd, og pasienter bør monitoreres nøye.

Angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere: Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol er gitt sammen med ACE-hemmere, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon. F.eks. kan risikoen for hudreaksjoner være økt ved samtidig administrering av allopurinol og kaptopril, spesielt i tilfeller med kronisk nyresvikt.

Diuretika: Det er rapportert en interaksjon mellom allopurinol og furosemid som fører til økte konsentrasjoner av serum-urat og oksypurinol i plasma.

Det er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med diuretika, spesielt tiazider, særlig ved nedsatt 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 erfaring hos gravide kvinner er utilstrekkelig. Studier på dyr har vist motstridende resultater med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Allopurinol bør kun brukes hos gravide dersom det ikke finnes andre sikre alternativer og når sykdommen i seg selv er en potensiell risiko for mor eller barnet.

Amming

Allopurinol og dets metabolitt oksipurinol blir utskilt i morsmelk hos mennesker. Allopurinol under amming anbefales ikke.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Siden bivirkninger som svimmelhet, søvnighet og ataksi har vært rapportert hos pasienter som behandles med allopurinol, bør forsiktighet utvises ved bilkjøring, betjening av maskiner eller deltagelse i farlige aktiviteter, inntil man er sikker på at man ikke påvirkes av allopurinol.

4.8 Bivirkninger

Det finnes ingen nyere klinisk dokumentasjon som kan brukes som støtte for å bestemme bivirkningsfrekvensen for dette legemidlet. 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 klassifisering av frekvens:

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 ut ifra tilgjengelige data).

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

Organklassesytem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer				Furunkulose	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose ¹ , aplastisk anemi ¹ , trombocytopeni ¹ , leukopeni, leukocytose, eosinofili og erytroaplasi	
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhetsreaksjoner ²		Angioimmunoblastisk lymfadenopati, anafylaktisk reaksjon	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Diabetes mellitus, hyperlipidemi	
Psykiatriske lidelser				Depresjon	
Nevrologiske sykdommer				Koma, paralyse, ataksi, nevropati, parestesi, somnolens, hodepine, smaksforstyrrelser	Aseptisk meningitt
Øyesykdommer				Katarakt, synsforstyrrelser, makuløse forandringer	
Sykdommer i øre og labyrint				Vertigo	
Hjertesykdommer				Angina, bradykardi	
Karsykdommer				Hypertensjon	
Gastrointestinale sykdommer		Oppkast, kvalme ³ , diaré		Tilbakevendende hematemese, steatoré, stomatitt, tarmforstyrrelser	
Sykdommer i lever og galleveier		Asymptomatisk økning i leverfunksjonstester	Hepatitt (inkludert hepatisk nekrose og granulomatøs		

			hepatitt) ⁴ .		
Hud- og underhuds-sykdommer	Utslett ⁵		Stevens–Johnsons syndrom (SJS)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ⁶	Angioødem ⁷ , legemiddel-utslett, alopesi, misfarging av hår	Lichenoid lege-middel-reaksjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Muskelsmerter	
Sykdommer i nyre og urinveier			Urolithiasis	Hematuri, azotemi/uremi	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Aannlig infertilitet, erektil dysfunksjon, gynekomasti	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet				Ødem, generell sykdomsfølelse, asteni, feber ⁸	
Undersøkelser	Økning av tyreoida-stimulerende 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. Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert hudreaksjoner med hudavskalling, feber, lymfadenopati, artralgi og/eller eosinofili, samt Stevens–Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, forekommer sjeldent (se Hud- og underhudssykdommer). Assosiert vaskulitt og vevsrespons kan manifestere seg på ulike måter, inkludert hepatitt, nedsatt nyrefunksjon, akutt kolangitt, xantinsteiner og svært sjeldent som slag. Svært sjeldent har også anafylaktisk sjokk vært rapportert. Hvis slike reaksjoner oppstår under behandlingen, uansett tidspunkt, bør Allopurinol Orion seponeres *umiddelbart og permanent*. Gjeninnføring bør ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN.

Kortikosteroider kan være gunstige til behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden. Når generaliserte overfølsomhetsreaksjoner har forekommet har også nyre- og/eller leversykdom vært til stede, spesielt i tilfeller hvor utfallet var fatalt.

Ved biopsi av en generalisert lymfadenopati er angioimmunoblastisk lymfadenopati beskrevet svært sjeldent. Dette ser ut til å være reversibelt ved seponering av allopurinol. En forsinket hypersensitivitetslidelse som involverer flere organer (kjent som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS), med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunksjonstester og ”vanishing bile duct”-syndrom (destruksjon og tap av intrahepatiske galleganger), forekommer i forskjellige kombinasjoner. Andre organer kan også påvirkes (f.eks. lever, lunger, nyrer, bukspyttkjertelen, hjerte og tykktarm). Hvis slike reaksjoner oppstår, det kan være når som helst under behandlingen, bør allopurinol seponeres *umiddelbart og permanent*.

Når generaliserte overfølsomhetsreaksjoner har forekommet har også nyre- og/eller leversykdom vært til stede, spesielt i tilfeller hvor utfallet var fatalt.

3. I tidlige kliniske studier var kvalme og oppkast rapportert. Allopurinol Orion tabletter bør tas etter måltid for å øke gastrointestinal toleranse.

4. Leverdysfunksjon er rapportert uten åpenbare tegn på mer generell hypersensitivitet.

5. Hudreaksjoner er den vanligste reaksjonen og kan forekomme når som helst under behandlingen. Disse kan være kløende, makulopapuløse, noen ganger skjellete eller purpura og sjeldent med eksfoliering.

Allopurinol Orion bør seponeres *umiddelbart* hvis slike reaksjoner oppstår. Ved bedring av milde reaksjoner kan allopurinol gjeninnføres, hvis nødvendig, i små doser (f.eks. 50 mg/dag) og gradvis trappes opp. Dersom hudutslett oppstår på nytt, bør allopurinol seponeres permanent, da mer alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner kan oppstå.

6. Dersom SJS/TEN eller andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner ikke kan utelukkes, skal allopurinol IKKE gjeninnføres på grunn av risikoen for en alvorlig eller muligens dødelig reaksjon. Den kliniske diagnosen av SJS/TEN ligger fortsatt til grunn for beslutningen som må tas. Hvis slike reaksjoner forekommer på noe tidspunkt i behandlingen, skal allopurinol seponeres umiddelbart og permanent.

7. Angioødem har vært rapportert med og uten tegn på symptomer på mer generell hypersensitivitetsreaksjon.

8. Feber har vært rapportert med og uten tegn på symptomer på en mer generalisert hypersensitivitetsreaksjon på allopurinol (se *Forstyrrelser i immunsystemet*).

9. Forekomsten av økt tyreoidestimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innflytelse på nivåene av fritt T4 eller hadde TSH-nivåer som antyder subklinisk hypotyreoidisme.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Inntak av opptil 22,5 g allopurinol uten bivirkninger er rapportert. Symptomer og tegn, inkludert kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet, har vært rapportert hos pasienter som har tatt 20 g allopurinol. Bedring er sett etterfulgt av generelle støttende tiltak. Massiv absorpsjon av Allopurinol Orion kan føre til betydelig hemming av xantinoksidaseaktivitet. Dette skal ikke ha uheldig effekt, med mindre samtidig behandling påvirkes av dette, særlig med 6-merkaptopurin og/eller azatioprin. Tilstrekkelig vanntilførsel sikres for å opprettholde optimal diurese for utskillelsen av allopurinol og dets metabolitter. Hvis det vurderes som nødvendig kan hemodialyse brukes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjonen, ATC-kode: M04A A01.

Allopurinol er en xantinoksidase-hemmer. Allopurinol og dets hovedmetabolitt oksypurinol reduserer nivået av urinsyre i plasma og urin ved hemming av xantinoksidase, enzymet som katalyserer omdannelsen av hypoxantin til xantin og xantin til urinsyre. I tillegg til å hemme purinkatabolismen hos noen men ikke alle hyperurikemiske pasienter, er *de novo* purinbiosyntesen redusert via en «feedback» hemming av hypoxantin-guaninfosforibosyltransferase. Andre metabolitter av allopurinol inkluderer allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Allopurinol er aktiv dersom det gis oralt og absorberes raskt fra den øvre delen av mage-tarmkanalen. Studier har målt allopurinol i blod 30-60 minutter etter inntak. Biotilgjengeligheten er estimert å variere fra 67 % til 90 %. Maks plasmanivå av allopurinol oppstår vanligvis omtrent 1,5 timer etter oral administrering av allopurinol, men faller raskt og er knapt målbar etter 6 timer. Maksimal oksypurinolnivå forekommer vanligvis etter 3-5 timer etter oral administrering av allopurinol og er mer vedvarende.

Distribusjon

Ubetydelig mengde allopurinol er bundet til plasmaproteiner og derfor vil variasjoner i proteinbinding ikke endre clearance signifikant. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av allopurinol er omtrent 1,6 l/kg, som antyder relativt høyt opptak i vev. Allopurinolkonsentrasjoner i vev har ikke vært rapportert hos mennesker, men sannsynligvis vil høyere konsentrasjoner av allopurinol og oksypurinol være tilstede i lever og tarmslimhinnen, hvor xantinoksidase-aktiviteten er høy.

Biotransformasjon

Hovedmetabolitten til allopurinol er oksypurinol. Andre allopurinol-metabolitter inkluderer allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

Eliminasjon

Omtrent 20 % av mengden inntatt allopurinol skilles ut i feces. Allopurinol utskilles hovedsakelig ved metabolisme til oksypurinol via xantinoksidase og aldehydoksidase. Mindre enn 10 % skilles ut uforandret i urinen. Halveringstiden til allopurinol i plasma er ca. 1-2 timer.

Oksypurinol er en mindre potent hemmer av xantinoksidase enn allopurinol, men plasmahalveringstiden til oksypurinol er lengre; estimert område fra 13-30 timer hos mennesker. Den effektive hemmingen av xantinoksidase vedvarer derfor over en periode på 24 timer etter en enkelt dose av allopurinol. Pasienter med normal nyrefunksjon vil gradvis akkumulere oksypurinol inntil en «steady-state» plasmakonsentrasjon av oksypurinol er oppnådd. Pasienter som tar 300 mg allopurinol daglig vil vanligvis ha en plasmakonsentrasjon av oksypurinol på 5-10 mg/l.

Oksypurinol skilles ut uforandret i urin, men har en lang halveringstid da den gjennomgår tubulær reabsorpsjon. Rapportert eliminasjonshalveringstid varierer fra 13,6-29 timer. Det store avviket i disse verdiene kan forklares med variasjoner i studiedesign og/eller kreatininclearance hos pasienter.

Farmakokinetikk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Allopurinol- og oksypurinolclearance er drastisk redusert hos pasienter med dårlig nyrefunksjon, som medfører høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hvor kreatininclearance verdien var mellom 10 og 20 ml/min, viste en plasmakonsentrasjon av oksypurinol på omtrent 30 mg/l etter langvarig behandling med allopurinol 300 mg daglig. Dette er omtrent den konsentrasjonen som nås ved doser på 600 mg/dag hos de med normal nyrefunksjon. Reduksjon av allopurinoldosen er derfor nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetikk hos eldre pasienter

Farmakokinetikken til legemidlet vil sannsynligvis ikke påvirkes, unntatt ved forverring av nyrefunksjonen (se *Farmakokinetiske forhold hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon*).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Teratogenitet

En studie i mus som fikk intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 i drektighetsperioden, førte til misdannelser hos avkom. I en lignende studie hos rotter ved 120 mg/kg på dag 12 i drektighetsperioden var ingen abnormiteter observert. Lengre studier med høye orale doser av allopurinol hos mus på opptil 100 mg/kg/dag, hos rotter opptil 200 mg/kg/dag og hos kaniner på opptil 150 mg/kg/dag, under dag 8 til 16 av drektighetsperioden, viste ingen teratogene effekter.

En *in vitro*-studie med føtale musspyttkjertler i kultur, for å undersøke embryotoksisitet, indikerte at allopurinol ikke kan forventes å forårsake embryotoksisitet uten også å forårsake toksisitet hos moren.

I dyreforsøk resulterte langtidspåføring av høye doser allopurinol i dannelse av xantinutfelling (urolitiasis) som førte til morfologiske endringer i urintransporterende organer.

Det finnes ingen ytterligere prekliniske data som anses relevant for den kliniske sikkerheten utenom de som er beskrevet i andre avsnitt i denne preparatomtalen.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Natriumstivelseglykolat
Stearinsyre

Paraoransje FCF aluminium lake (E110)*

*kun til stede i Allopurinol Orion 300 mg tabletter

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Allopurinol Orion 100 mg tabletter: PVDC/PVC/Aluminium blisterpakninger med 50 og 100 tabletter.
Allopurinol Orion 300 mg tabletter: PVDC/PVC/Aluminium blisterpakninger med 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 13-9882
300 mg: 13-9883

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.01.2015
Dato for siste fornyelse: 07.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

27.02.2025