1. LEGEMIDLETS NAVN

Allopurinol Aristo 100 mg tabletter
Allopurinol Aristo 300 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Allopurinol Aristo 100 mg tabletter
Hver tablett inneholder 100 mg allopurinol.

Allopurinol Aristo 300 mg tabletter
Hver tablett inneholder 300 mg allopurinol.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Allopurinol Aristo 100 mg tabletter
Hver tablett inneholder 38 mg laktose (som monohydrat).

Allopurinol Aristo 300 mg tabletter
Hver tablett inneholder 114 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett

Allopurinol Aristo 100 mg tabletter
Hvite, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 7,7 mm, med en delestrek på den ene siden.

Allopurinol Aristo 300 mg tabletter
Hvite, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 11,0 mm, med en delestrek på den ene siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne
- Hyperurikemi med nivåer av serum urinsyre i området 500 mikromol/l (8,5 mg/100 ml) og over, når kostholdstiltak ikke er nok.
- Kliniske tilstander der urat/urinsyredeponering kan forekomme, spesielt idiopatisk gikt, akutt urinsyrenefropati.
- Oppløsning og forebygging av dannelse av kalsiumoksalatstein med samtidig hyperurikemi.
- Sekundær hyperurikemi av varierende årsaker.

Kun Allopurinol Aristo 100 mg tabletter:

Barn og ungdom under 15 år
- Sekundær hyperurikemi av varierende årsaker.
- Hyperurikemisk nefropati i leukemibehandling.
- Arvelige enzymmangelsykdommer: Lesch-Nyhans syndrom (partiell eller total hypoksantinguanin-fosforibosyltransferase-mangel) og adeninfosforibosyltransferase-mangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For Allopurinol Aristo 100 mg:

Voksne
Avhengig av urinsyrenivået i serum, bør 100 mg til 300 mg allopurinol tas daglig.

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.

I enkelte tilfeller kan dosen økes til 600 mg til 800 mg allopurinol daglig. For dette bør nivåene av serumoksypurinol vurderes, da de ikke skal overstige en verdi på 15 mikrog/ml (100 mikromol).

Maksimal daglig dose er 800 mg allopurinol.

For en bedre toleranse, bør ikke mer enn 300 mg allopurinol tas som en enkelt dose. Hvis den daglige dosen overstiger 300 mg allopurinol og gastrointestinal intoleranse påvises, kan det være hensiktsmessig med et regime med dosering flere ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre
I mangel av spesifikke data, bør den laveste dosen, som gir tilstrekkelig reduksjon av urat brukes. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot råd i pkt. 4.2 ‘‘Nedsatt nyrefunksjon’’ og pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon
Nedsatt nyrefunksjon uten dosejustering kan føre til overdosering, da allopurinol og dets metabolitter utskilles via nyrene.

For å redusere risikoen, bør den anbefalte dosen justeres. Ved alvorlig nyresvikt bør det gis mindre enn 100 mg allopurinol per dag eller bruke enkeltdoser på 100 mg som gis med intervaller lengre enn en dag. Den administrerte dosen skal bare økes hvis det ikke er tilstrekkelig respons på behandlingen. Konsentrasjonen av serumoksypurinol bør overvåkes og nivåene bør ikke overstige 15,2 mikrog/ml. Følgende skjema kan brukes som retningslinje for dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon:

Kreatininclearance	*Daglig dosering*
> 20 ml/min	Standarddose
10–20 ml/min	100 mg–200 mg
< 10 ml/min	100 mg eller lengre intervall

I tilfeller av hemodialyse kan 300 mg til 400 mg allopurinol gis umiddelbart etter hver behandling (dvs. to eller tre ganger i uken).

Nedsatt leverfunksjon
Dosen bør reduseres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, på samme måte som anbefalt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Det er anbefalt å ta leverfunksjonstester regelmessig i de tidlige stadier av behandlingen.

Pediatrisk populasjon under 15 år
Den daglige dosen er 10 mg/kg kroppsvekt, maksimalt opptil 400 mg/dag, fordelt på tre doser.

For doser på 300 mg:

Voksne
Avhengig av serumurinsyrenivået, er den anbefalte dosen 300 mg allopurinol per dag.

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.

Alternativt kan 100 mg til 300 mg allopurinol tas, for hvilken annen styrke er tilgjengelig.

I enkelte tilfeller kan dosen økes til 600 mg allopurinol daglig. For dette bør nivåene av serumoksypurinol vurderes, da de ikke skal overstige en verdi på 15 mikrog/ml (100 mikromol).

Maksimal daglig dose er 800 mg allopurinol.

For en bedre toleranse, bør ikke mer enn 300 mg allopurinol tas som en enkelt dose. Hvis den daglige dosen overstiger 300 mg allopurinol og gastrointestinal intoleranse påvises, kan det være hensiktsmessig med et regime med dosering flere ganger daglig.

Spesielle populasjoner

Eldre
I mangel av spesifikke data, bør den laveste dosen, som gir tilstrekkelig reduksjon av urat brukes. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot råd i pkt. 4.2 Nedsatt nyrefunksjon og pkt. 4.4.

Nedsatt nyrefunksjon
På grunn av den høye mengden virkestoff er Allopurinol Aristo 300 mg ikke egnet for pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

For de pasientgruppene er Allopurinol Aristo 100 mg tilgjengelig.

I tilfeller av hemodialyse kan 300 mg til 400 mg allopurinol gis umiddelbart etter hver behandling (dvs. to eller tre ganger i uken).

Nedsatt leverfunksjon
På grunn av den høye mengden virkestoff er Allopurinol Aristo 300 mg ikke egnet for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

For de pasientgruppene er Allopurinol Aristo 100 mg tilgjengelig.

Pediatrisk populasjon under 15 år
På grunn av den høye mengden virkestoff er Allopurinol Aristo 300 mg ikke egnet for barn under 15 år.

For de pasientgruppene er Allopurinol Aristo 100 mg tilgjengelig.

Varigheten av behandlingen
Varigheten av behandlingen avhenger av den underliggende sykdommen. For å forhindre dannelse av kalsiumoksalat og urinsyresteiner, så vel som i primær hyperurikemi og urinsyregikt, er en langvarig behandling nødvendig i de fleste tilfeller. Ved sekundær hyperurikemi anbefales en midlertidig behandling i henhold til varigheten av de økte urinsyreverdiene.

Administrasjonsmåte

Allopurinol Aristo er til oral bruk.
Tablettene skal tas en gang daglig med rikelig med væske.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

I følge nyere litteraturanbefalinger er et serum urinsyrenivå under 506 mikromol/l, tilsvarende 8,5 mg /100 ml, medisinsk behandling dispensabel, forutsatt at kostholdskravene er oppfylt og det ikke er nyreskade.
Mat med høyt purininnhold, som organkjøtt som lever, brissel, nyre, hjerne, hjerte og tunge, samt kjøttekstrakt og alkohol, spesielt øl bør unngås siden guanosin, et ribonukleosid som øker nivåene av urinsyre betydelig, blir tatt opp med det.

Hvis hypersensitivitetsreaksjoner, f.eks. hudutslett, forekommer, skal behandlingen med Allopurinol Aristo avsluttes umiddelbart.

Hypersensitivitetssyndrom (DRESS), SJS og TEN
Allopurinol-hypersensitivitetsreaksjoner kan manifestere seg på mange forskjellige måter, inkludert makulopapulære utslett, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS - legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer), samt livstruende hudreaksjoner (Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN). Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på disse hypersensitivitetsreaksjonene og overvåkes nøye for forekomst av hudreaksjoner. Det er en høyere risiko for at disse reaksjonene oppstår de første ukene av behandlingen.
Hvis tegn og symptomer på SJS eller TEN (som progressivt eksantem med blemmer eller samtidig slimhinneskader) inntreffer på noe tidspunkt i behandlingen skal allopurinol seponeres øyeblikkelig. Progresjon av hypersensitivitetsreaksjoner er sterkt avhengig av tidlig diagnose og umiddelbar seponering av mistenkelige legemidler, dvs. tidlig seponering av legemidlet forbedrer prognosen. Reintroduksjon bør ikke utføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være nyttig ved behandling av hypersensitivitetsreaksjoner i huden.

HLA-B*5801-allelet
HLA-B*5801-allelet har vist seg å være tilknyttet risikoen for å utvikle allopurinol-relatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelet varierer stort mellom de etniske populasjonene: Opptil 20 % i Han kinesisk populasjon, 8-15 % i thai, ca. 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 riskoen. Ekstra oppmerksomhet for tegn på hypersensitivitetssyndrom (DRESS) 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.

Nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Ekstra årvåkenhet er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon eller eksisterende hematopoetiske lidelser. Hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon bør de anbefalte dosene følges (se pkt.4.2).
Spesielt pasienter som behandles for hypertensjon eller hjertesvikt, for eksempel med diuretika eller ACE-hemmere, kan samtidig ha en viss reduksjon av nyrefunksjon, og allopurinol må brukes med forsiktig i denne gruppen (se pkt. 4.5).
Ved uratnefropati eller andre patologier som påvirker nyrefunksjonen, bør dosen justeres tilsvarende (se pkt. 4.2).

For å unngå en økt konsentrasjon av urinsyre i serumet eller i urinen (for eksempel stråling og cellegiftbehandling av neoplasmer, så vel som Lesch-Nyhans syndrom), bør det tilføres adekvat væske sammen med allopurinol for å oppnå tilstrekkelig diurese. I tillegg tillater alkalisering av urinen, ved å forbedre løseligheten av urat/urinsyre, en økt utskillelse av disse stoffene med urinen.

Akutt anfall av urinsyregikt
Allopurinolbehandling bør ikke startes før et akutt anfall med urinsyregikt er fullstendig avtatt.
Under den innledende behandlingen kan allopurinol fremkalle akutte anfall av urinsyregikt ettersom større avsetninger av urinsyre kan mobiliseres. Det anbefales derfor profylaktisk behandling med et egnet antiinflammatorisk middel eller kolkisin samtidig i løpet av de første 4 ukene av behandlingen.

Påvirkning av urinsyresteiner
Adekvat behandling med allopurinol kan føre til oppløsning av store urinsyresteiner fra nyrebekkenet, med en meget liten mulighet for impaksjon i urinlederen.
Når du behandler urinsyregikt og urinsyresteiner, bør mengden urin være minst 2 liter per dag.

Sykdom i skjoldbruskkjertel
Økte TSH-verdier (>5,5 µIE/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
Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Probenecid
Allopurinol forsinker eliminasjonen.

Probenecid, benzbromaron, sulfinpyrazon eller store doser salicylat
Utskillelsen av allopurinol økes ved samtidig administrering av legemidler med urikosurisk aktivitet. Dette kan redusere den terapeutiske aktiviteten til allopurinol, men betydningen må vurderes i hvert tilfelle.

6-merkaptopurin og azatioprin
Når 6-merkaptopurin eller azatioprin gis samtidig med allopurinol, bør bare en fjerdedel av den vanlige 6-merkaptopurin- eller azatioprindosen gis, fordi hemming av xantinoksidase vil redusere metabolismen og dermed forlenge aktiviteten.

Ampicillin eller amoksicillin
En økning i hyppigheten av allergiske reaksjoner (hudutslett) har vært rapportert hos pasienter som behandles med ampicillin eller amoksicillin ved samtidig bruk med allopurinol. Derfor anbefales det at pasienter som behandles med allopurinol bør bruke et alternativ til antibiotika, der det er tilgjengelig.

Kumarinantikoagulantia

Effekten ved samtidig administrering med allopurinol kan økes. Derfor bør alle pasienter som behandles med antikoagulantia overvåkes nøye med hensyn til blodkoagulasjon, og om nødvendig kan en tilsvarende dosereduksjon av kumarinantikoagulanter være nødvendig.

Klorpropamid
Hvis allopurinol gis samtidig med klorpropamid, spesielt når nyrefunksjonen er nedsatt, kan det være en økt risiko for forlenget hypoglykemisk effekt, noe som krever en dosereduksjon.

Teofyllin
Allopurinol hemmer metabolismen av teofyllin ved høye doser. Teofyllinnivået bør overvåkes hos pasienter som starter behandling med allopurinol eller når allopurinoldosen økes.

Cytostatika
Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosfamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider), kan bloddyskrasier forekomme hyppigere enn når disse virkestoffene administreres hver for seg.
Overvåkning av blodverdier skal derfor utføres med jevne mellomrom.

Vidarabin
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.

Ciklosporin
Rapporter antyder at plasmakonsentrasjonen av ciklosporin kan økes ved samtidig behandling med allopurinol. Ved samtidig bruk av legemidlene, bør mulig risiko for økt ciklosporin-mediert toksisitet vurderes.

Fenytoin
Allopurinol kan hemme oksidering av fenytoin i leveren, men om dette er av klinisk betydning er ikke vist.

Didanosin
Allopurinol kan øke eksponeringen for didanosin, når allopurinol administreres samtidig med didanosin. Det er potensial for didanosinassosierte bivirkninger, siden xantinoksidase er involvert i metaboliseringen av didanosin. Pasienter bør overvåkes nøye med hensyn til didanosinassosierte bivirkninger.

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.

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 nedsatt nyrefunksjon.

Angiotensinkonverterende enzymhemmere (ACE)-hemmere
Der er rapportert en økt risiko for hypersensitivitet når allopurinol gis sammen med ACE-hemmere, slik som kaptopril, spesielt ved nedsatt nyrefunksjon og kronisk nyresvikt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet har ikke blitt fastslått, da erfaring fra mennnesker er utilstrekkelig. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).
Siden allopurinol interagerer med purinmetabolismen og den potensielle risikoen for mennesker ennå ikke er fastslått, bør allopurinol bare brukes under graviditet når det ikke finnes tryggere alternativer og når selve sykdommen utgjør en større risiko for moren og fosteret. En ultralydskanning bør utføres i løpet av første trimester av en utilsiktet graviditet for å bekrefte en normal fosterutvikling.

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

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandling med Allopurinol Aristo skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Allopurinol Aristo har moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.
Ettersom det er rapportert bivirkninger som somnolens, vertigo og ataksi hos pasienter som får allopurinol, bør det utvises forsiktighet ved bilkjøring, bruk av maskiner eller deltagelse i farlige aktiviteter, inntil man er rimelig sikker på at man ikke påvirkes av allopurinol.

4.8 Bivirkninger

Evalueringen av bivirkninger er basert på følgende frekvenser:

Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Hyppigheten av bivirkninger er høyest ved tilstedeværelse av nyre- eller leverlidelse eller ved samtidig inntak av ampicillin eller amoksicillin.

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært sjeldne	I enkeltsaker ble det mottatt rapporter om furunkel.
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Svært sjeldne	Angioimmunoblastisk T-celle lymfom har blitt beskrevet som svært sjelden, og det ser ut til å være reversibelt ved seponering av allopurinol.
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært sjeldne	Agranulocytose, trombocytopeni og aplastisk anemi. 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. I enkelttilfeller ble det mottatt rapporter om endrede blodtall, som leukopeni, leukocytose og eosinofili.

Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	En forsinket hypersensitivitetsforstyrrelse med flere organer (kjent som overfølsomhetssyndrom eller DRESS) med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, splenomegali, unormale leverfunksjonstester og forsvinnende gallegang syndrom (ødeleggelse og forsvinning av intrahepatiske gallekanaler) kan forekomme i forskjellige kombinasjoner. Andre organer kan også påvirkes (f.eks. lever, lunger, nyrer, bukspyttkjertel, myokardiet og tykktarm). Hvis slike reaksjoner oppstår, kan det være når som helst under behandlingen, og allopurinol bør seponeres umiddelbart og permanent (se pkt. 4.4). Når generaliserte overfølsomhetsreaksjoner har oppstått, har nyre- og/eller leversykdom vanligvis vært til stede, spesielt når utfallet har vært dødelig.
	Svært sjeldne	Anafylaktisk reaksjon er rapportert. Stevens-Johnsons syndrom (SJS) eller toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt.4.4). Quinckes ødem er rapportert i enkelttilfeller.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært sjeldne	Diabetes mellitus, hyperlipidemi
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne	Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært sjeldne	Parestesi, koma, paralyse, ataksi, neuritis, hodepine, neuropati, dysgeusi, somnolens
	Ikke kjent	Aseptisk meningitt
Øyesykdommer	Svært sjeldne	Katarakt, makuladegenerasjon, svekket syn
Sykdommer i øre og labyrint	Svært sjeldne	Vertigo
Hjertesykdommer	Svært sjeldne	Angina pectoris, bradykardi
Karsykdommer	Svært sjeldne	Hypertensjon
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Oppkast, kvalme og diaré kan oppstå. Spesielt hos pasienter med sensitiv mage kan denne reaksjonen unngås ved å ta allopurinol etter måltider med tilstrekkelig vanninntak.
	Svært sjeldne	Hematemese, steatoré, stomatitt
	Ikke kjent	Gastrointestinale blødninger
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Unormal leverfunksjon, alt fra asymptomatiske, unormale leverfunksjonstester til hepatitt (inkludert levernekrose og granulomatøs hepatitt), er rapportert.

Hud- og underhuds-sykdommer	Vanlige	Hudreaksjoner er de vanligste reaksjonene (ca. 4 %) og kan forekomme når som helst under behandlingen. De kan være kløende, makulopapuløse, noen ganger flassete, noen ganger purpuriske og sjeldent eksfolierende. Allopurinol Aristo bør seponeres umiddelbart hvis slike reaksjoner oppstår. Etter bedring fra milde reaksjoner kan allopurinol introduseres på nytt i en liten dose (f.eks. 50 mg/dag) og økes gradvis, hvis ønskelig. Hvis utslett gjentar seg, bør allopurinol seponeres permanent ettersom mer alvorlig hypersensivitet kan oppstå (se pkt. 4.8 Forstyrrelser i immunsystemet og pkt. 4.4). Videre var hypersensitivitetsreaksjonene i enkelte tilfeller knyttet til feber, hudreaksjoner, frysninger og leddsmerter, leverdysfunksjon (reversibel økning i transaminaser og alkaliske fosfataser), akutt kolangitt og xantinstein.
	Svært sjeldne	Angioødem og akutt anafylaktisk sjokk er rapportert. Alopesi og misfarging av hår er rapportert i enkelttilfeller.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Individuelle rapporter om muskelsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Azotemi, hematuri har blitt rapportert i enkeltsaker
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Det er rapportert om enkelte tilfeller av infertilitet, impotens, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet	Svært sjeldne	Det er rapportert om enkelte tilfeller av generell malaise, ødem, asteni
Undersøkelser	Vanlige	Økning av tyroidstimulerende hormon i blodet*

*Forekomsten av økt tyroidstimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innflytelse på nivåene av fritt T4 eller hadde TSH-nivåer som antyde subklinisk hypotyroidisme.

I de tidlige stadiene av behandlingen med allopurinol kan et akutt anfall av urinsyregikt framskyndes.

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

Symptomer og tegn som omfatter kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet er rapportert hos en pasient som tok 20 g allopurinol. Inntak av opptil 22,5 g allopurinol uten bivirkninger er rapportert hos en annen pasient.

Det er mottatt rapporter om alvorlige tegn på forgiftning bestående av hudreaksjoner, feber, hepatitt, eosinofili og forverring av nyrefunksjonen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som fast (kronisk) tok 200 mg til 400 mg allopurinol daglig .

Hvis det er mistanke om overdosering av allopurinol, særlig dersom tatt sammen med 6-merkaptopurin og/eller azatioprin, bør tilstrekkelige tiltak for å redusere absorpsjonen og lette utskillelsen av allopurinol og dets metabolitter startes. Adekvat hydrering for å opprettholde optimal diurese. Hvis det vurderes som nødvendig kan hemodialyse brukes.
Intet kjent antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme
Allopurinol og dets hovedmetabolitt oksypurinol reduserer dannelsen av urinsyre ved hemming av xantinoksidase, enzymet som katalyserer oksidasjonen av hypoksantin til urinsyre. Som et resultat reduseres urinsyre- og uratnivået i serum og urin.

I tillegg til hemming av purinkatabolisme hos noen pasienter, undertrykkes *de novo* purinbiosyntesen via hemming av hypoksantin-guanin-fosforibosyltransferase.

I tillegg observeres en reduksjon av den ofte økte purinbiosyntesen til det normale fysiologiske nivået. Hypoksantinet som akkumuleres under behandlingen med allopurinol, metaboliseres umiddelbart til inosinmonofosfat og videre til adenosinmonofosfat (AMP) og guanosinmonofosfat (GMP). Økte nivåer av AMP og GMP forårsaker en fysiologisk feedbackhemming av PRPP-amidotransferase, det første enzymet i purinbiosyntesen.

Allopurinol danner et ribonukleotid i lave mengder (mengde i leveren <0,0001 mmol/l). Denne konsentrasjonen er for lav til å være farmakologisk aktiv.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Allopurinol absorberes raskt fra mage-tarmkanalen. Studier har påvist allopurinol i blodet 30-60 minutter etter dosering. Estimater av biotilgjengelighet varierer fra 67 % til 90 %. Maksimale plasmanivåer av allopurinol oppnås vanligvis ca. 1,5 timer etter oral administrering av allopurinol, men nivåene faller hurtig og kan knapt påvises etter 6 timer. Maksimale plasmanivåer av oksypurinol oppstår vanligvis etter 3 til 5 timer etter oral administrasjon. Det er ingen gastrisk absorpsjon, de beste forholdene for absorpsjon finnes i tolvfingertarmen og øvre jejunum.

De maksimale serumnivåene av allopurinol ved standard terapeutisk dose på 300 mg er mellom 1,0 mikrog /ml og 2,6 mikrog/ml, et gjennomsnitt på 1,8 mikrog/ml, avhengig av omfanget og hastigheten på den individuelle første-pass-konvertering til oksypurinol. De tilsvarende oksypurinolverdiene er mellom 5 mikrog/ml og 11 mikrog/ml, et gjennomsnitt på 8,4 mikrog/ml.

Under standardiserte forhold med frivillige ble plasma-toppverdier på gjennomsnittlig 5,24 mikrog oksypurinol/ml målt etter en enkelt dose på 300 mg allopurinol. 24 timer etter enkelt oral administrering av 300 mg allopurinol var gjennomsnittlig konsentrasjon av oksypurinol i plasma 3,78 mikrog/ml.
På grunn av den lange halveringstiden til oksypurinol, oppstår akkumulering ved oppstart av behandlingen. Etter ca. 1 uke oppnås likevekt. Plasmakonsentrasjoner ved slutten av doseringsintervallet øker ikke ytterligere hos pasienter med en frisk nyrefunksjon.
Etter kronisk administrering av 300 mg allopurinol til frivillige under standardiserte forhold, ble oksypurinolnivåene i ekvilibrert omtrent 168 timer etter initiering av 300 mg allopurinol.

Oksypurinolkonsentrasjonen i forsøkspersonene var i gjennomsnitt 9,98 mikrog/ml. Imidlertid var den interindividuelle variasjonen av plasmakonsentrasjonene høy.

Distribusjon
Allopurinol blir i ubetydelig grad bundet til plasmaproteiner, og det antas derfor at variasjoner i proteinbinding ikke påvirker clearance signifikant. Tilsynelatende distribusjonsvolum av allopurinol er ca. 1,6 liter/kg, noe som antyder et relativt stort opptak i vev. Vevskonsentrasjonene av allopurinol er ikke rapportert hos mennesker, men det er sannsynlig at allopurinol og oksypurinol vil være til stede i de høyeste konsentrasjonene i lever og tarmslimhinner hvor xantinoksidaseaktiviteten er høy.

Biotransformasjon
Allopurinol oksideres raskt av xantinoksidase og aldehydoksydase til oksypurinol (halveringstid ca. 2 timer). Oksypurinol er også en hemmer av xantinoksidase, men det har mindre affinitet til enzymet.

Eliminasjon
Verken allopurinol eller dets hovedmetabolitt oksypurinol viser uttalt affinitet til plasmaproteiner. Eliminering av allopurinol skjer hovedsakelig via nyrene, med mindre enn 10 % av det uforandrede virkestoffet utskilt i urinen. Omtrent 20 % av inntatt allopurinol utskilles i fæces etter 48 til 72 timer. Oksypurinol elimineres uendret i urinen etter tubulær reabsorpsjon.

Eliminasjonshalveringstid varierer mye interindividuelt. Rapporterte verdier for eliminasjonshalveringstiden varierer fra 18 timer til 43 timer hos friske personer. Hos pasienter som har en diett med lavt purininnhold, når eliminasjonshalveringstiden til oksypurinol opptil 70 timer. På den annen side har pasienter med nedsatt nyrefunksjon enda lenger eliminasjonshalveringstid.

Denne stoffspesifikke langtidseffekten gir inntak av allopurinol en gang om dagen.

Urinsyre i form av mikrokrystaller eller kolloider kan favorisere krystallisering av kalsiumoksalat fra overmettede løsninger (heterogen kimdannelse). Krystalliseringshemmere, som forhindrer dannelsen av kalsiumoksalatstein og hovedsakelig består av sure mucopolysakkarider, blokkeres som et resultat av deres interferens med urinsyre (selv i konsentrasjoner på 3 mmol/l). I disse tilfellene forhindrer reduksjon av urinsyreutskillelsen dannelsen av kalsiumoksalatstein.

Nedsatt nyrefunksjon
Allopurinol- og oksypurinolclearance er sterkt redusert hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, noe som resulterer i høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hvor kreatininclearanceverdier var mellom 10 og 20 ml/min, viste plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på omtrent 30 mg/liter etter langvarig behandling med 300 mg allopurinol per dag. Dette er omtrent konsentrasjonen, som vil oppnås ved doser på 600 mg/dag hos de med normal nyrefunksjon. Derfor bør passende dose allopurinol til pasienter med nedsatt nyrefunksjon justeres i henhold til anbefalingene (se pkt.4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyrestudier resulterte langvarig administrering av høye doser allopurinol i dannelse av xantinutfellinger, noe som førte til morfologiske endringer i urinorganer.

In vitro- og *in vivo*-studier som hittil er utført, har ikke avdekket bevis for mutagent eller karsinogent potensial.

I dyrestudier oppstod teratogene effekter hos en av tre arter (mus) i doser fra 50 mg/kg kroppsvekt på dag 10 av svangerskapet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon K 30
Magnesiumstearat
Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Allopurinol Aristo 100 mg
30 måneder.

Allopurinol Aristo 300 mg
24 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Allopurinol Aristo 100 mg
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Allopurinol Aristo 300 mg
Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC//Aluminiumblister

100 mg: Pakningsstørrelser på 20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 tabletter.
300 mg: Pakningsstørrelser på 28, 30, 50, 60, 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Strasse 8-10
13435 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 19-13146
300 mg: 19-13147

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

11.10.2023