

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Allopurinol Nordic Drugs 100 mg tabletter.

Allopurinol Nordic Drugs 300 mg tabletter.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 100 mg respektive 300 mg allopurinol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett 100 mg (vit, rund, bikonvex med skåra, Ø 9 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Tablett 300 mg (vit, rund, bikonvex med skåra, Ø 12 mm). Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primär gikt, tillstånd med abnormt höga urinsyravärden i serum, särskilt i samband med giktnefropati eller uratsten. Sekundär gikt och sekundär hyperurikemi på grund av sjukdomar med excessiv nukleoproteinkatabolism (akut och kronisk leukemi, polycytomia vera, myelom etc). Som profylax mot urinsyraneuropati under intensiv behandling av neoplastiska tillstånd med radioterapi eller antineoplastiska preparat då snabb vävnadsdestruktion kan förekomma.

4.2 Dosering och administreringssätt

Vuxna

Allopurinol bör sättas in i låg dos, t.ex. 100 mg/dag, för att minska risken för biverkningar och endast ökas om serumuratsvaret är otillfredsställande. Extra försiktighet bör iaktas om njurfunktionen är dålig (se *Patienter med nedsatt njurfunktion* och avsnitt 4.4). I lindriga fall ges 100-200 mg dagligen. I moderata fall ges 300-600 mg dagligen. I svåra fall kan doser upp till 700-900 mg dagligen erfordras. Upp till 300 mg Allopurinol Nordic Drugs kan ges i engångsdos. Doser överstigande 300 mg bör delas över dagen.

Barn 6-10 år

100 mg 3 gånger dagligen.

Användning för barn indiceras sällan, förutom vid vissa typer av cancer (särskilt leukemi) och vissa enzymrubbningar såsom Lesch-Nyhan syndrom.

Barn under 6 år

50 mg 3 gånger dagligen.

Akuta giktattacker

När terapi med Allopurinol Nordic Drugs inleds kan mobilisering av uratutfällning resultera i försämring av akuta giktattacker. Behandling med Allopurinol Nordic Drugs ska därför inte påbörjas i samband med ett akut giktanfall, utan först sedan detta avklingat. När behandlingen ska startas efter en akut giktattack rekommenderas en låg initialdos Allopurinol Nordic Drugs (100 mg dagligen) och därefter en gradvis upptrappning för att undvika en försämring. Man kan också under en månad även ge ett effektivt antiinflammatoriskt medel. Om patienten som behandlas med Allopurinol Nordic Drugs får ett akut giktanfall bör behandlingen fortsätta med bibehållen dosering samtidigt som anfallet behandlas med lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel.

För att minska eventuella gastrointestinala besvär bör Allopurinol Nordic Drugs intas efter måltid. När Allopurinol Nordic Drugs används för att ersätta urinsyradrivande medel kan förvärring av giktattacker undvikas om det urinsyradrivande preparat som används utsätts långsamt under en period av cirka en månad efter det att behandlingen med Allopurinol Nordic Drugs i vanlig dos påbörjats.

Dosrekommendationer vid nedsatt njurfunktion

Eftersom allopurinol och dess metaboliter utsöndras via njurarna, kan njurskada leda till retention av medlet och dess metaboliter med påföljd att plasmahalveringstiden förlängs.

Nedanstående schema kan användas som vägledning vid behandling av vuxna:

Kreatinin-clearance ml/min (normalvärde 60-120)	Dosering vid reducerad njurfunktion
över 20	standarddos
20-10	100-200 mg/dag
under 10	100 mg/dag eller längre intervaller

Om övervakning av plasmaoxipurinolkoncentrationen kan genomföras bör dosen justeras för att bibehålla plasmaoxipurinolnivåerna under 100 mikromol/liter (15,2 mg/liter).

Dosering vid dialysbehandling

Allopurinol och dess metaboliter avlägsnas under dialysbehandling. Om dialys erfordras 2-3 gånger per vecka bör en alternativ dosering övervägas med 300-400 mg Allopurinol Nordic Drugs efter varje dialys. Ingen dos ges mellan dialysbehandlingarna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Lägre doser bör användas till patienter med nedsatt leverfunktion.

Behandling av tillstånd med hög uratomsättning, t.ex. neoplasi, Lesch-Nyhans syndrom

Existerande hyperurikemi och/eller hyperurikosuri bör korrigeras med allopurinol före påbörjad cytotoxisk behandling. Det är viktigt att säkerställa adekvat hydrering för att upprätthålla optimal diures samt att alkalisera urinen för att öka lösligheten av urat/urinsyra i urinen. Allopurinoldosen bör vara i det lägre intervallet av det rekommenderade doseringsschemat.

Om njurfunktionen har äventyrats av uratnefropati eller annan patologi bör rekommendationerna i *Patienter med nedsatt njurfunktion* följas. Dessa åtgärder kan minska risken för utfällning av xantin och/eller oxipurinol som komplicerar den kliniska situationen (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Råd för övervakning

Doseringen bör justeras med lämpliga intervall genom kontroll av uratkoncentrationerna i serum och urat/urinsyranivåerna i urin.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)

I händelse av att hudreaktioner och andra tecken på överkänslighet uppträder bör allopurinol-terapi omedelbart utsättas p g a risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)) (även känt som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom, DRESS) (se avsnitt 4.8 – Immunsystemet och Hud och subkutan vävnad).

Om hudreaktionen varit av lindrig karaktär kan behandling med Allopurinol Nordic Drugs återupptas, men i så fall i låg dos (50 mg dagligen) för att vid behov försiktigt ökas. Om hudreaktionen återkommer bör Allopurinol Nordic Drugs utsättas definitivt.

Allopurinola överkänslighetsreaktioner kan manifesteras på många olika sätt, bland annat i makulopapulösa exantem, överkänslighetssyndrom (även känd som DRESS) och SJS/TEN. Dessa reaktioner är kliniska diagnoser och deras kliniska presentationer ska ligga till grund för beslutsfattande. Om sådana reaktioner inträffar på någon punkt i behandlingen, ska behandlingen med allopurinol snarast avbrytas. Återinsättning ska inte genomföras på patienter med överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN. Kortikosteroider kan med fördel användas för att övervinna överkänslighetsreaktioner på hud.

HLA-B*5801 allel

HLA-B*5801 allelen har visats ha samband med risken av att utveckla allopurinolrelaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av allelen HLA-B*5801 varierar brett mellan etniska populationer: upp till 20 % i hankinesiska populationen, 8-15 % hos thailändare, ungefär 12 % i koreanska populationen och 1-2 % hos individer av japanskt eller europeiskt ursprung. Screening för HLA-B*5801 bör övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där prevalensen av denna allel är känd för att vara hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst bör fördelarna noga utvärderas och anses överstiga de möjliga högre riskerna innan behandlingen startas. Användning av genotypning är inte vedertagen för andra patientgrupper.

Om patienten är känd bärare av HLA-B*5801 (särskilt personer av han-kinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst) bör allopurinol inte startas såvida det inte finns några andra rimliga behandlingsalternativ och fördelarna anses överstiga risken. Extra vaksamhet för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten ska informeras om att det är nödvändigt att avbryta behandlingen omedelbart vid första tecknet på symtom.

SJS/TEN kan fortfarande inträffa hos patienter som visat sig vara negativa för HLA-B*5801, oavsett etniskt ursprung.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Reducerade doser ska användas till patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion.

Det föreligger kumulationsrisk hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Patienter som behandlas för hypertension eller hjärtsvikt och som behandlas med t.ex. diuretika och ACE-hämmare, kan få en samtidig försämring av njurfunktionen och Allopurinol Nordic Drugs bör därför användas med försiktighet till dessa patienter.

Kronisk njursvikt och samtidig användning av diuretika, särskilt tiazider, har förknippats med en ökad risk för allopurinol-inducerad SJD/TEN och andra allvarliga överkänslighetsreaktioner.

Asymtomatisk hyperurikemi i sig anses generellt inte vara någon indikation för användning av Allopurinol Nordic Drugs. Tillståndet kan korrigeras med hjälp av modifiering av diet och vätska samt hantering av den underliggande orsaken.

Mycket sällsynta fall av aplastisk anemi med dödlig utgång har rapporterats vid behandling med allopurinol. Nedsatt njurfunktion kan vara en riskfaktor och dosering bör anpassas till denna (se avsnitt 4.2). Vid tecken/symtom på blodskador ska utsättning av allopurinol övervägas.

Akuta giktanfall

När terapi med Allopurinol Nordic Drugs inleds kan mobilisering av uratutfällning resultera i försämring av akuta giktanfall. Behandling med Allopurinol Nordic Drugs skall därför inte påbörjas i samband med ett akut giktanfall, utan först sedan detta avklingat.

I tidigare stadier av behandling med allopurinol, precis som med medel som ökar utsöndringen av urinsyra, kan ett akut giktanfall förväntas. Profylax med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel eller kolkicin under några månader rekommenderas därför. Litteraturen ska konsulteras för information om lämplig dosering samt försiktighetsåtgärder och varningar.

Om akuta anfall uppkommer hos patienter som får allopurinol bör behandlingen fortsätta med samma dosering samtidigt som den akuta attacken behandlas med ett lämpligt antiinflammatoriskt läkemedel.

Xantinutfällning

Vid tillstånd då kroppens totala uratomängd är avsevärt ökad (t.ex. vid behandling av maligna sjukdomar; vid Lesch-Nyhan syndrom) åtföljs den minskade uratbildningen under allopurinolterapi av en relativ stegring av xantin- och hypoxantinfraktionerna. Under sådana förhållanden kan även den absoluta xantinkoncentrationen i sällsynta fall öka och åstadkomma xantinavlagringar i urinvägarna. Denna risk kan minskas genom adekvat vätsketillförsel. Alkalisering av urinen är av utomordentlig vikt vid behandling av uratsten men är av mindre betydelse vid xantinsten. Xantinkristaller har påträffats i muskelvävnad hos patienter under allopurinolterapi, men den kliniska betydelsen av detta synes vara minimal.

Sköldkörtelsjukdomar

Förhöjda TSH-värden ($>5,5 \mu\text{E/ml}$) har observerats hos patienter på långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen förlängningsstudie. Försiktighet krävs när allopurinol används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

Inklämda uratstenar

4.5 I fall av stora uratutfällningar i njurbäckenet leder adekvat allopurinolterapi till upplösning av dessa med risk för symptomgivande uretärstenar. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ampicillin/amoxicillin

Allopurinol ökar risken för allergiska utslag hos patienter som samtidigt behandlas med ampicillin eller amoxicillin. Orsaken till det rapporterade sambandet har inte fastställts. Ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin rekommenderas dock hos patienter som får allopurinol, om tillgängligt.

Azatioprin

Allopurinol kan sannolikt förstärka effekten av azatioprin genom att hämma dess metabolism. Om dessa läkemedel måste ges samtidigt skall cytostatikadosen reduceras till ca 25 % av den normala.

Merkaptopurin

Allopurinol kan förstärka effekten av merkaptopurin genom att hämma dess metabolism via xantinoxidas. Om dessa läkemedel måste ges samtidigt bör cytostatikadosen minskas till cirka 25 % av den vanliga dos en.

Vidarabin (adeninarabinosid)

Det finns fallrapporter som tyder på att samtidig användning av allopurinol och vidarabin kan öka risken för toxiska effekter av vidarabin.

Klorpropamid

Om allopurinol ges samtidigt som klorpropamid då njurfunktionen är försämrad kan det finnas en ökad risk för förlängd hypoglykemisk aktivitet p.g.a. att allopurinol och klorpropamid kan konkurrera om utsöndringen i njurtubuli.

Cyklosporin

Fallrapporter talar för att koncentrationen av cyklosporin i blod kan stiga efter insättning av allopurinol. Risken för ökad cyklosporintoxicitet bör beaktas om substanserna ges samtidigt.

Cytostatika

Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylhalogenider) förekommer bloddyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig.

Blodvärdena bör därför monitoreras regelbundet.

Teofyllin

Höga dagsdoser allopurinol (0,6 g) minskar teofyllinclearance – kontroll av teofyllinhalten i plasma därför tillrådlig.

Salicylater och läkemedel som ökar utsöndringen av urinsyra

Substanser som ökar utsöndringen av urinsyra t.ex. probenecid och höga doser salicylater, kan ge ökad utsöndring av allopurinols aktiva huvudmetabolit, oxipurinol, vilket i sin tur kan medföra minskad terapeutisk effekt av Allopurinol Nordic Drugs. Detta måste bedömas från fall till fall.

Fenytoin

Allopurinol kan inhibera hepatisk metabolism av fenytoin.

Antikoagulantia av kumarintyp

Det föreligger sällsynta rapporter om ökad effekt av warfarin och andra antikoagulantia av kumarintyp vid samtidig behandling med Allopurinol Nordic Drugs. Patienter som samtidigt behandlas med antikoagulantia av kumarintyp bör följas upp noggrant.

Didanosin

Hos friska frivilliga och HIV-patienter som erhöll didanosin var C_{max} och AUC-värdet dubblerade vid samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen) utan någon effekt på halveringstiden. Därför bör dosreduktion för didanosin övervägas vid samtidig behandling med allopurinol.

Diuretika

En interaktion mellan allopurinol och furosemid som resulterar i ökad koncentration av urat i serum och oxipurinol i plasma har rapporterats. En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med diuretika, särskilt tiazider, och särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Angiotensinkonvertashämmare (ACE-hämmare)

En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges tillsammans med ACE-hämmare, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

Aluminiumhydroxid

Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av allopurinol minska. Det bör vara ett mellanrum på minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga (se avsnitt 5.3).

Användning under graviditet ska endast ske då det inte finns något säkrare alternativ eller när nyttan överväger riskerna.

Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjolk. Det finns dock inga data om potentiella risker av allopurinol och dess metaboliter för barnet.

Allopurinol rekommenderas inte under amning.

Ett beslut ska tas att antingen avstå från amning eller från behandling med allopurinol med beaktande av nyttan av amning för barnet och av nyttan av behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Dåsighet, yrsel och ataxi kan förekomma vid behandling med allopurinol. Detta bör beaktas när skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning eller hantering av maskiner.

4.8 Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för bedömning av biverkningsfrekvens. Förekomsten av biverkningar är till stor del dosberoende och risken ökar vid nedsatt njur- och/eller leverfunktion.

Biverkningarna är klassificerade i organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande indelning: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1000$, $<1/100$), sällsynta ($>1/10000$, $<1/1000$) och mycket sällsynta ($<1/10000$).

Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket sällsynta	Furunkulos
Blodet och lymfsystemet	Mycket sällsynta	Agranulocytos ¹ Aplastisk anemi ¹ Trombocytopeni ¹ Leukopeni Leucocytos Eosinofili
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet ²
	Sällsynta	Generellt överkänslighetssyndrom ³
	Mycket sällsynta	Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom ⁴ Anafylaktisk reaktion inklusive chock
Metabolism och nutrition	Mycket sällsynta	Diabetes mellitus Hyperlipidemi
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Koma Paralys Ataxi Perifer neuropati Parestesi Perifer neurit Somnolens Huvudvärk Förändrad smakuppfattning Kramper
	Ingen känd frekvens	Aseptisk meningit
Ögon	Mycket sällsynta	Katarakt Synförsämring Makulaförändringar
Öron och balansorgan	Mycket sällsynta	Svindel
Hjärtat	Mycket sällsynta	Angina pectoris Bradykardi
Blodkärl	Mycket sällsynta	Hypertoni Vaskulit
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar Illamående Diarré
	Mycketsällsynta	Hematemes Steatorré Stomatit Förändrade tarmrörelser
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Asymtomatiska ökningar av leverfunktionstester ⁵
	Sällsynta	Hepatit (inklusive levernekros och

		granulomatös hepatit) ⁵
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Sällsynta	Granulomatösa eller makulopapulära förändringar, klåda, rodnad, deskvamation Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys Lyells syndrom, erythema multiforme
	Mycket sällsynta	Angioödem ⁶ Hudruption Alopeci Missfärgat hår
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi Artralgi
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Hematuri Azotemi Interstitiell nefrit Xantinstenar Njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Manlig infertilitet Erektile dysfunktion Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Ödem Sjukdomskänsla Asteni Pyrexia ⁷
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet ⁸

1. I mycket sällsynta fall har rapporter om trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi tagits emot, framför allt hos personer med nedsatt njur - och/eller leverfunktion, vilket ökar behovet av särskild försiktighet hos denna patientgrupp.
2. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive hudreaktioner förknippade med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni och/eller eosinofili (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) inträffar i sällsynta fall (se *Hud och subkutan vävnad*). Relaterad vaskulit och vävnadsrespons kan manifesteras på flera olika sätt, inklusive hepatosplenomegali, hepatit, onormala leverfunktionstester, förlust av gallgångar (vanishing bile duct syndrome) (förstörelse och bortfall av intrahepatiska gallgångar) och njursvikt och i mycket sällsynta fall krampanfall. Andra organ kan också påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, bukspottkörteln, myokardium och tjocktarmen). Mycket sällsynt akut anafylaktisk chock har rapporterats. Om sådana reaktioner uppkommer, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska Allopurinol Nordic Drugs omedelbart sättas ut permanent. Återintroduktion ska inte ske till patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan vara fördelaktiga att använda för att avhjälpa hudöverkänslighetsreaktioner. Fördröjd multi-organ hypersensitivitets sjukdom (även känt som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala

leverfunktionstester samt vanishing bile duct syndrome (destruktion och försvinnande av den intrahepatiska gallgången) förekommer i olika kombinationer; andra organ kan även påverkas (exempelvis levern, lungorna, njurarna, bukspottkörteln, hjärtmuskulaturen och tjocktarmen); om sådana reaktioner uppstår, när som helst under behandling, måste behandlingen med allopurinol avbrytas omedelbart och permanent; när generaliserade hypersensitivitetsreaktioner har uppstått har njur- och/eller leverstörningar vanligtvis förekommit och i synnerhet när utfallet varit dödligt.

3. Generaliserat överkänslighetssyndrom omfattar feber, angioödem, lymfadenopati, vaskulit, artralgi, eosinofili, hudförändringar, såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, och nedsatt njur- och leverfunktion.
4. Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom har beskrivits som mycket sällsynt efter biopsi av en generell lymfadenopati, vilken förefaller vara reversibel vid utsättning av allopurinol. Efter biopsi av generell lymfadenopati har i mycket sällsynta fall angioimmunoblastisk lymfadenopati beskrivits. Denna har förefallit normaliseras efter utsättande av allopurinol.
5. Nedsatt leverfunktion har rapporterats utan klart samband med en mer generell överkänslighetsreaktion.
6. Angioödem har rapporterats förekomma med likaväl som utan tecken på en mer generell överkänslighetsreaktion.
7. Feber har rapporterats förekomma både med och utan tecken på en mer generell överkänslighetsreaktion mot allopurinol (se Immunsystemet).
8. Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier har inte rapporterat någon effekt på nivåerna av fritt T4 eller TSH-nivåer som tytt på subklinisk hypotyroidism.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Toxicitet: 10 g till vuxen gav måttlig intoxikation, medan 22,5 g till 15-åring efter tidig ventrikeltömning ej gav några symtom.

Symtom och tecken: Symtom och tecken inkluderande illamående, kräkningar, diarré och yrsel har rapporterats hos en patient som intagit 20 g allopurinol. Patienten återhämtade sig efter allmänna understödande åtgärder. För andra tänkbara symtom, se avsnitt 4.8 Biverkningar. Kristallutfällning i urinvägarna är tänkbar.

Behandling: Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Eventuellt alkalisering av urinen till pH7. Symtomatisk terapi.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som hämmar produktionen av urinsyra,

ATC-kod: M04AA01.

Verkningsmekanism

Allopurinol hämmar kroppens urinsyrasyntes genom att blockera enzymet xantinoxidas. Xantinoxidas katalyserar omvandlingen av hypoxantin till xantin och xantin till urinsyra. Sålunda minskar urinsyranivån i serum och graden av uratutsöndringen i urin minskar, vilket leder till mobilisering och upplösning av uratutfällning i vävnaderna. Bildandet av uratstenar och grus i urin förhindras.

Farmakodynamisk effekt

Förutom att hämma purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi hämmas den biosyntetiska nyproduktionen av puriner via en återkopplingshämmning av hypoxantinguanosinfosforibosyltransferas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Allopurinol är aktivt när det ges oralt och absorberas snabbt. Den uppskattade biotillgängligheten varierar från 67–90 %.

Maximala plasmanivåer av allopurinol uppnås i allmänhet ungefär 1,5 timmar efter oral administrering. Maximala plasmanivåer av oxipurinol uppnås i allmänhet 3–5 timmar efter oral administrering av allopurinol.

Distribution

Allopurinol binder obetydligt till plasmaproteiner och därför förmodas inte variationer i proteinbindning förändra clearance signifikant. Distributionsvolymen av allopurinol är cirka 1,6 liter/kg.

Metabolism

Den huvudsakliga metaboliten av allopurinol är oxipurinol som också är en hämmare av xantinoxidas. Andra metaboliter av allopurinol är allopurinolribosid och oxipurinol-7-ribosid.

Eliminering

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via feces. Eliminering av allopurinol sker främst via metabolisk omvandling till oxipurinol med hjälp av xantinoxidas och aldehydoxidas. Ca 10 % utsöndras i urinen i oförändrad form.

Allopurinol har en halveringstid i plasma på 1-2 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol men oxipurinols halveringstid i plasma är mycket längre. Den uppskattade halveringstiden är mellan 13 och 30 timmar hos människa. Patienter med normal njurfunktion som tar 300 mg allopurinol om dagen når normalt en steady state-koncentration av oxipurinol i plasma på 5–10 mg/liter.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Clearance för allopurinol och oxipurinol är kraftigt reducerad hos patienter med försämrad njurfunktion vilket leder till högre plasmanivåer vid långvarig behandling. Patienter med nedsatt njurfunktion med en kreatininclearance mellan 10 och 20 ml/min hade plasmakoncentrationer av oxipurinol på cirka 30 mg/l

efter långtidsbehandling med 300 mg allopurinol/dag. Detta är ungefär den koncentration som skulle uppnås med doser på 600 mg per dag vid normal njurfunktion. Det är därför nödvändigt att minska dosen av Allopurinol Nordic Drugs till patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre patienter

Läkemedlets kinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se *Patienter med nedsatt njurfunktion*).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Genotoxicitet

Cytogenetiska studier visar att allopurinol inte inducerar kromosomaberrationer i blodkroppar från människa *in vitro* vid koncentrationer på upp till 100 mikrogram/ml och *in vivo* vid doser på upp till 600 mg/dag för en genomsnittlig period på 40 månader.

Allopurinol bildar inga nitrosoföreningar *in vitro* och påverkar inte lymfocytomvandling *in vitro*.

Teratogenicitet

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten resulterade i abnormiteter hos fostren.

I en *in vitro*-studie där man använde kulturer med spottkörtlar från musfoster för att detektera embryotoxicitet antydde resultaten att allopurinol inte kan förväntas orsaka embryotoxicitet utan att även orsaka maternell toxicitet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat, gelatin, natriumstärkelseglykolat, mikrokristallin cellulosa, talk, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

100 mg: 100 x 1 tabletter, blister, endosförpackning.
500 tabletter, tablettburk (endast för dosdispensering).

300 mg: 100 x 1 tabletter, blister, endosförpackning.
500 tabletter, tablettburk (endast för dosdispensering).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Nordic Drugs AB
Box 300 35
200 61 Limhamn

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 11290 300 mg: 11291

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 25 januari 1991
Förnyat godkännande: 25 januari 2006

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-04-09