FASS

# Allopurinol Nordic Drugs

**Nordic Drugs**

Tablett 100 mg

(vit, rund, bikonvex med skåra, Ø 9 mm)

Medel mot gikt och hyperurikemi

**Aktiv substans:**

Allopurinol

**ATC-kod:**

M04AA01

Läkemedel från Nordic Drugs omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Allopurinol Nordic Drugs** tablett 100 mg och 300 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé:* 2021-12-17.

## 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, polycytemia vera, myelom etc). Som profylax mot urinsyranefropati under intensiv behandling av neoplastiska tillstånd med radioterapi eller antineoplastiska preparat då snabb vävnadsdestruktion kan förekomma.

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot allopurinol eller mot något hjälpämne i tabletten.

## Dosering

*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 iakttas om njurfunktionen är dålig. 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.
*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.

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

*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.
*Behandlingskontroll*
I händelse av att hudreaktioner uppträder bör allopurinolterapin omedelbart utsättas. Om hudreaktionen varit av lindrig karaktär kan behandling med Allopurinol Nordic Drugs återupptas, men då i låg dos (50 mg dagligen) för att vid behov ökas efterhand. Om

hudreaktionen återkommer bör Allopurinol Nordic Drugs utsättas definitivt.

## Varningar och försiktighet

*Överkänslighetssyndrom, SJS och TEN*
Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan manifesteras på många olika sätt, inkluderande makulopapulösa exantem, överkänslighetssyndrom (även känd som DRESS) och SJS/TEN. Dessa reaktioner är kliniska diagnoser och deras kliniska yttringar utgör grunden för beslutsfattande. Om sådana reaktioner uppkommer vid någon tidpunkt under behandlingen, ska allopurinol omedelbart utsättas. Återinsättning ska inte ske hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroidbehandling kan vara till nytta för att lindra överkänslighetsreaktioner i huden.
*Kroniskt nedsatt njurfunktion*
Patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion kan löpa större risk att utveckla överkänslighetsreaktioner, inklusive SJS/TEN, i samband med användning av allopurinol. Skärpt vaksamhet ska iakttas för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN och patienten ska informeras om vikten av att omedelbart och permanent avsluta behandlingen vid första tecknet på sådana symtom.
*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, ungefär 12 % i koreanska populationen och 1-2 % hos individer av japanskt eller europeiskt ursprung. Användningen av genotypning som screeningverktyg vid beslut om behandling med allopurinol är ännu inte etablerad. Om patienten är känd bärare av HLA-B*5801 kan

användningen av allopurinol övervägas om nyttan anses överväga riskerna. Extra vaksamhet för tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN behövs och patienten ska informeras om nödvändigheten att omedelbart avbryta behandlingen när de första symtomen visar sig.
Kumulationsrisk vid nedsatt njurfunktion (se Dosering).
Allopurinol Nordic Drugs får ej förskrivas till patienter som behandlas med azatioprin eller merkaptopurin om inte doseringen av de sistnämnda reduceras till en fjärdedel. I egenskap av xantinoxidashämmare motverkar allopurinol den metaboliska inaktiveringen av azatioprin och merkaptopurin, varför serumkoncentrationerna av de senare vid oförändrad dosering kan stiga till toxiska (eventuellt letala) nivåer.
Mycket sällsynta fall av aplastisk anemi med dödlig utgång har rapporterats under behandling med allopurinol. Nedsatt njurfunktion kan vara en riskfaktor och dosering bör anpassas till denna (se Dosering). Vid tecken/symtom på blodskador bör utsättning av allopurinol övervägas.

## Interaktioner

Följande kombinationer med Allopurinol Nordic Drugs kan kräva dosanpassning: ampicillin, azatioprin, ciklosporin, cyklofosfamid, merkaptopurin och teofyllin.
*Ampicillin* – allopurinol ökar risken för allergiska utslag efter ampicillin.
*Azatioprin* – allopurinol kan sannolikt förstärka effekten av azatioprin genom att hämma dess metabolism, se under Varningar och försiktighet.
*Ciklosporin* – fallrapporter finns som talar för att koncentrationen av ciklosporin i blod kan stiga efter insättning av allopurinol.

*Cyklofosfamid* – samtidig behandling med cyklofosfamid och allopurinol ökar risken för benmärgsdepression.
*Merkaptopurin* – allopurinol kan förstärka effekten av merkaptopurin genom att hämma dess metabolism via xantin oxidas, se under Varningar och försiktighet.
*Teofyllin* – höga dagsdoser allopurinol (0,6 g) minskar teofyllin clearance varför kontroll av teofyllinhalten i plasma är tillrådlig.
Substanser som ökar utsöndringen av urinsyra t ex probenecid och höga doser salicylater, kan ge ökad utsöndring av allopurinols huvudmetabolit, oxypurinol, vilket i sin tur kan medföra minskad terapeutisk effekt av Allopurinol Nordic Drugs. Detta måste bedömas från fall till fall.
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.

## Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djur experimentella data är ofullständiga.

## Amning

Uppgift saknas om allopurinol passerar över i modersmjölk.

## Trafik

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.

## Biverkningar

För detta preparat saknas modern klinisk dokumentation som kan tjäna som underlag för säker bedömning av biverkningsfrekvens.

Förekomsten av biverkningar är till stor del dosberoende och risken ökar vid nedsatt njurfunktion.
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).

## Blodet och lymfsystemet:

*Sällsynta:* Aplastisk anemi, agranulocytos, leukopeni, leukocytos, trombocytopeni.

## *Immunsystemet:*

*Mycket sällsynta:* Anafylaktisk reaktion.

En fördröjd multiorganöverkänslighet (känd som överkänslighetssyndrom eller DRESS) med feber, utslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester och förlust av gallgångar (vanishing bile duct syndrome) (förstörelse och bortfall av intrahepatiska gallgångar) förekommer i olika kombinationer. Andra organ kan också påverkas (t ex lever, lungor, njurar, pankreas, myokardium och colon). Om sådana reaktioner uppkommer, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska Allopurinol Nordic Drugs omedelbart sättas ut permanent.

De generaliserade överkänslighetsreaktioner som förekommit har oftast setts i samband med njur- och/eller leversjukdom, i synnerhet vid dödlig utgång.

## Centrala och perifera nervsystemet:

*Mycket sällsynta:* Kramper.
*Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):* Aseptisk meningit.

**Magtarmkanalen:**
*Mindre vanliga:* Illamående, kräkningar, diarré.
**Njurar och urinvägar:**
*Sällsynta:* Njursvikt.
**Hud och subkutan vävnad:**
*Vanliga:* Hudutslag förekommer hos ca 4 % av patienter med normal njurfunktion och hos upp till 15% av patienter med nedsatt njurfunktion.
*Sällsynta:* Granulomatösa eller makulopapulära förändringar, klåda, hudrodnad, fjällning, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, Lyells syndrom, erytema multiforme, furunkulos.
*Mycket sällsynta:* Angioödem.
**Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:**
*Sällsynta:* Generellt överkänslighetssyndrom inkluderande feber, angioödem, lymfadenopati, vaskulit, atralgi, eosinofili.
**Lever och gallvägar:**
*Mindre vanliga:* Leverfunktionsstörningar.
*Sällsynta:* Hepatit, inklusive levernekros och granulomatös hepatit.
Fallrapporter med ett möjligt samband med allopurinol föreligger också om akut cholangit, hematemes, steatorré, förändrade tarmtömningsvanor, stomatit, förändrad smakuppfattning, allmän sjukdomskänsla, angioimmunoblastisk lymfadenopati, anafylaktisk chock, huvudvärk, yrsel, ataxi, somnolens, koma, depression, asteni, paralys, parestesier, neuropati, perifer neurit, myalgi, hematuri, interstitiell nefrit, ödem, diabetes mellitus, hyperlipemi,

xantinstenar, angina, hypertension, bradykardi, synrubbning, katarakt, malign maculadegeneration, infertilitet, impotens, gynekomasti, nattlig pollution, alopeci och missfärgat hår.

*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

## Överdosering

*Toxicitet:* 10 g till vuxen gav måttlig intoxikation, medan 22,5 g till 15-åring efter tidig ventrikeltömning ej gav några symtom.
*Symtom:* Tänkbara symtom (se Biverkningar). Kristallutfällning i urinvägarna är tänkbar.
*Behandling:* Om befogat ventrikeltömning, kol. Sörj för god diures. Eventuellt alkalisering av urinen till pH 7. Symtomatisk terapi.

## Farmakodynamik

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.
*Xantinutfällning:* Vid tillstånd då kroppens totala uratmängd är avsevärt förhöjd (t ex vid behandling av maligna sjukdomar; vid Lesch-Nyhan syndrom) åtföljs den minskade uratbildningen under allopurinolterapi av en relativ stegring av xantin- och hypoxantin fraktionerna. Under sådana förhållanden kan även den absoluta xantinkoncentrationen i sällsynta fall öka och åstadkomma xantin avlagringar 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.

## Farmakokinetik

Allopurinol absorberas och metaboliseras snabbt vid oral administration. Den viktigaste biologiskt aktiva metaboliten, oxypurinol (alloxantin) är också en xantinoxidashämmare. Halveringstiden för allopurinol i plasma är 1-2 timmar, för oxypurinol (alloxantin) 18-30 timmar. Allopurinol och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

## Innehåll

*1 tablett innehåller:* Allopurinol 100 mg resp. 300 mg, magnesium stearat, gelatin, natriumstärkelseglykolat, mikrokristallin cellulosa, talk, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid.

## Hållbarhet, förvaring och hantering

För dosdispensering gäller att Allopurinol Nordic Drugs tabletter har begränsad hållbarhet (6 månader) utanför originalförpackningen.

## Förpackningsinformation

*Tablett 100 mg* (vit, rund, bikonvex med skåra, Ø 9 mm)
100 x 1 styck blister, 95:85, F
500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*
*Tablett 300 mg* (vit, rund, bikonvex med skåra, Ø 12 mm)
100 x 1 styck blister, 153:72, F
500 styck burk (endast för dosdispensering och sjukhusbruk), *tillhandahålls ej*