

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Apurin Sandoz 300 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 100 mg allopurinolia.

Apurin Sandoz 300 mg tabletti  
Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Apurin Sandoz 100 mg tabletti  
Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa toisella puolella jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

Apurin Sandoz 300 mg tabletti  
Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kaksoiskupera, pitkulainen tabletti, jossa molemmilla puolilla jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Apurin Sandoz 100 mg

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, kun seerumin virtsahappoarvot ovat noin 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/100 ml) tai enemmän; hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin oireinen kihti ja uraattinefropatia; virtsahappokivien liuotus ja ehkäisy sekä kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa

Aikuiset, lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 15$  kg

- Eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia

Lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 15$  kg

- Uraattinefropatia leukemiahoitojen aikana
- Perinnölliset entsyymipuutokset, Lesch–Nyhanin oireyhtymä (osittainen tai täydellinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin puutos) ja adeniinifosforibosyyliitransferaasin puutos.

#### Apurin Sandoz 300 mg

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, kun seerumin virtsahappoarvot ovat noin 535  $\mu\text{mol/l}$  (9 mg/100 ml) tai enemmän; hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin oireinen kihti ja uraattinefropatia;

virtsa happokivien liuotus ja ehkäisy sekä kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa

Aikuiset, lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 45$  kg

- Eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia

Lapset ja nuoret, joiden paino on  $\geq 45$  kg

- Uraattinefropatia leukemiahoitojen aikana
- Perinnölliset entsyymipuutokset, Lesch–Nyhanin oireyhtymä (osittainen tai täydellinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin puutos) ja adeniinifosforibosyyli transferaasin puutos.

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Apurin Sandoz 100 mg tabletti

*Annostus aikuisilla*

Apurin Sandoz -hoito tulee aloittaa pienellä annostuksella (esim. 100 mg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Annostusta tulee suurentaa vain, jos seerumin uraattiarvot eivät korjaudu tyydyttävästi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on huono (ks. ”Annostus munuaisten vajaatoimintapotilailla”).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,

300–600 mg, jos tila on keskivaikea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

Yli 300 mg kokonaisannokset tulee jakaa pienempiin annoksiin, jotka eivät saa koskaan olla yli 300 mg kerrallaan. Jos annostus tulee laskea painon mukaan (mg/kg), on käytettävä 2–10 mg/kg/vrk annoksia.

Pediatriset potilaat, joiden paino on  $\geq 15$  kg

Vuorokausiannos on 10 mg allopurinolia/kg (enintään 400 mg/vrk) jaettuna kolmeen annokseen.

Iäkkäät potilaat

Allopurinolin käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä terapeuttisesti perusteltua annostusta. Myös munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus tulee ottaa huomioon etenkin iäkkäämmillä potilailla.

Annostus munuaisten vajaatoimintapotilailla

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten munuaisten vajaatoimintapotilaille voi kehittyä yliannostus, ellei annostusta muuteta asianmukaisesti.

Suositusannosta on siis aiheellista muuttaa tämän riskin minimoimiseksi. Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, käytetään enintään 100 mg/vrk allopurinoliannoksia tai annetaan 100 mg kerta-annoksia ja pidennetään annosväliä yli vuorokauden pituiseksi. Annosta tulee suurentaa vain, jos hoidon teho on riittämätön. Seerumin oksipurinolipitoisuus ei saa olla yli 15,2  $\mu\text{g/ml}$ .

Seuraavassa taulukossa esitetään suuntaa-antavat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilaille:

Kreatiniinipuhdistuma	Vuorokausiannos
$> 20$ ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg
$< 10$ ml/min	100 mg tai 100 mg 2–3 päivän välein

Hemodialyysipotilaille voidaan antaa 300–400 mg allopurinolia heti kunkin hoitokerran jälkeen (ts. 2–3 kertaa viikossa).

### Annostus maksan vajaatoimintapotilailla

Maksan vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Säännöllisten maksan toimintakokeiden tekeminen on suositeltavaa hoidon alkuvaiheissa.

### Uraatin muodostumista lisäävien sairauksien, kuten neoplasian tai Lesch–Nyhanin oireyhtymän, hoito

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata allopurinolilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. Riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia, jotta diureesi pysyy optimaalisena, ja virtsa tulee yrittää alkalisoida virtsan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinoliannoksen tulisi olla suositellun annostelualan alapäässä.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, tulisi noudattaa ”Annostus munuaisten vajaatoimintapotilailla” annettuja ohjeita.

Nämä toimenpiteet voivat vähentää ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertymistä, mikä muuten voisi muuttaa kliinisen tilanteen monimutkaisemmaksi. Ks. myös kohta 4.5.

### Seurantaohjeet:

Annostusta tulisi säätää seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin.

### **Apurin Sandoz 300 mg tabletti**

*Annostus aikuisilla*

Apurin Sandoz -hoito tulee aloittaa pienellä annostuksella (esim. 100 mg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Annostusta tulee suurentaa vain, jos seerumin uraattiarvot eivät korjaudu tyydyttävästi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on huono (ks. ”Annostus munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilailla”).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,

300–600 mg, jos tila on keskivaikkea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

Yli 300 mg kokonaisannokset tulee jakaa pienempiin annoksiin, jotka eivät saa koskaan olla yli 300 mg kerrallaan. Jos annostus tulee laskea painon mukaan (mg/kg), on käytettävä 2–10 mg/kg/vrk annoksia.

Pediatriset potilaat, joiden paino on  $\geq 45$  kg

Vuorokausiannos on 10 mg allopurinolia/kg (enintään 400 mg/vrk) jaettuna kolmeen annokseen.

Iäkkäät potilaat

Allopurinolin käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä terapeuttisesti perusteltua annostusta. Myös munuaisten vajaatoiminnan mahdollisuus tulee ottaa huomioon etenkin iäkkäämmillä potilailla.

Annostus munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilailla

Vaikuttavan aineen suuren määrän vuoksi Apurin Sandoz 300 mg ei sovi potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Hemodialyysipotilaille voidaan antaa 300–400 mg allopurinolia heti kunkin hoitokerran jälkeen (ts. 2–3 kertaa viikossa).

### Uraatin muodostumista lisäävien sairauksien, kuten neoplasian tai Lesch–Nyhanin oireyhtymän, hoito

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata allopurinolilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. Riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia, jotta diureesi pysyy

optimaalisena, ja virtsa tulee yrittää alkalisoida virtsan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinoliannoksen tulisi olla suositellun annostelualan alapäässä.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, tulisi noudattaa kohdassa ”Annostus munuaisten vajaatoimintapotilailla” annettuja ohjeita.

Nämä toimenpiteet voivat vähentää ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertymistä, mikä muuten voisi muuttaa kliinisen tilanteen monimutkaisemmaksi. Ks. myös kohdat ”Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset” ja ”Haittavaikutukset”.

#### **Seurantaohjeet:**

Annostusta tulisi säätää seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin.

#### **Apurin Sandoz 100 mg ja Apurin Sandoz 300 mg**

##### *Antotapa ja hoidon kesto*

Tabletit otetaan runsaan nesteen kera aterian jälkeen, eikä niitä saa pureskella. Jos allopurinoliannos on yli 300 mg/vrk tai potilaalla esiintyy ruoansulatuskanavan haittoja, annos tulee jakaa ja ottaa useammalla antokerralla päivän mittaan.

Hoidon kesto riippuu potilaan perussairaudesta. Kalsiumoksalaatti- ja virtsahappokivien ehkäisyyn ja primaarisen hyperurikemian ja kihdin hoitoon tarvitaan useimmiten pitkäaikaishoitoa. Sekundaarisen hyperurikemian hoidoksi suositellaan lyhytaikaista hoitoa, jota jatketaan niin kauan kuin virtsahappopitoisuudet ovat koholla.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

Apurin Sandoz 100 mg

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Lapset, joiden paino on < 15 kg

Apurin Sandoz 300 mg

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min)
- Lapset, joiden paino on < 45 kg

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Allopurinolin käytön yhteydessä on raportoitu hengenvaarallisia ihoreaktioita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)). Ihoreaktioiden merkeistä ja oireista tulisi kertoa potilaille ja potilaita tulisi seurata tarkasti. SJS:n tai TEN:n riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Jos SJS:n tai TEN:n oireita tai merkkejä (esim. lisääntyvä ihottuma, johon liittyy usein rakkuloita tai limakalvoleesioita) esiintyy, Apurin Sandoz -hoito on lopetettava. SJS:n ja TEN:n hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos sairaus diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja sen mahdollisesti aiheuttaneen lääkkeen käyttö lopetetaan. Hoitoennuste on parempi, jos lääkitys lopetetaan varhaisessa vaiheessa. Jos potilas on saanut SJS:n tai TEN:n Apurin Sandoz -hoidon aikana, häntä ei saa hoitaa Apurin Sandozilla koskaan myöhemmin.

Yliherkkyysoireyhtymä, SJS ja TEN

Allopurinoliyliherkkyysreaktiot voivat käydä ilmi monin eri tavoin. Esimerkiksi makulopapulaarista eksanteemaa, yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja SJS/TEN:iä voi esiintyä. Tällaiset reaktiot ovat kliinisiä diagnooseja, ja päätöksenteko perustuu edelleen niiden kliiniseen esiintymismuotoon. Jos tällaisia reaktioita havaitaan hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi. Hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on havaittu yliherkkyysoireyhtymä tai SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysreaktioiden hoitamisessa.

#### HLA-B\*5801-alleeli

HLA-B\*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolista johtuvan yliherkkyyksireaktion ja SJS/TEN:in riskiin. HLA-B\*5801-alleelin esiintyvyys vaihtelee huomattavasti etnisten populaatioiden kesken: sen esiintyvyys on jopa 20 % han-kiinalaisilla, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisilla ja 1–2 % alkuperältään japanilaisilla tai eurooppalaisilla potilailla. HLA-B\*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoitoa aloittamista sellaisissa potilasryhmissä, joissa alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan suuri. Krooninen munuaissairaus saattaa suurentaa tällaisilla potilailla riskiä entisestään. Jos HLA-B\*5801-genotyypitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealasta syntyperää oleville potilaille, lääkärin tulee harkita ennen hoidon aloittamista huolellisesti, ylittävätkö hoidon hyödyt mahdolliset suurentuneet riskit. Genotyypityksen käyttöä ei ole määritelty muissa potilaspopulaatioissa. Jos potilaan tiedetään olevan HLA-B\*5801-alleelin kantaja, (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealasta syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

SJS/TEN saattaa ilmetä myös potilailla, joista on todettu, ettei heillä ole HLA-B\*5801-alleelia – etnisestä syntyperästä riippumatta.

Kirjallisuudessa esitettyjen tuoreiden suositusten mukaan lääkehoito ei ole tarpeen, jos virtsahappoarvot ovat alle 535 µmol/l (eli 9 mg/100 ml) ja potilas noudattaa ruokavaliosuosituksia eikä hänellä ole munuaisvaurioita. Runsaasti puriineja sisältäviä ruokia (esim. sisäelimiä – esim. kateenkorva, munuainen, aivot, maksa, sydän ja kieli – sekä lihauutetta) ja alkoholia (etenkin olutta, joka sisältää guanosiinia, erästä virtsahappopitoisuuksia voimakkaasti suurentavaa ribonukleosidia) tulee välttää.

Jos yliherkkyyksireaktiota (esim. eksanteemaa) kehittyä, Apurin Sandoz -hoito tulee lopettaa **heti**.

Lääkärin tulee seurata potilasta erityisen tiiviisti, jos tällä on munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai entuudestaan jokin hematopoeiesin häiriö. Jos potilaalla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta, asianmukaiset annossuositukset on otettava huomioon (ks. kohta 4.2). Allopurinolin käytössä on noudatettava varovaisuutta etenkin siinä tapauksessa, että potilas käyttää ACE:n estäjiä tai diureetteja korkean verenpaineen tai sydämen vajaatoiminnan hoitoon, sillä näiden potilaiden munuaistoiminta voi olla heikentynyt.

Kihdin ja munuaisten virtsahappokivien hoidossa potilaan tulee erittää vähintään 2 litraa virtsaa vuorokaudessa.

Jotta seerumin tai virtsan virtsahappopitoisuudet eivät suurenisi (kuten voi käydä syövänsädehoidon tai solunsalpaajahoidon yhteydessä ja Lesch–Nyhanin oireyhtymää sairastavilla), potilaan on allopurinolihoitoa lisäksi myös juotava runsaasti riittävän diureesin varmistamiseksi. Myös virtsan alkalisoinen uraatin/virtsahapon liukenemisen tehostamiseksi voi edistää uraatin/virtsahapon eliminaatiota.

Jos uraattinefropatia tai jokin muu patologinen muutos on jo heikentänyt potilaan munuaistoimintaa, annostusta tulee muuttaa munuaistoiminnan parametrien mukaan (ks. kohta 4.2).

Apurin Sandoz -hoitoa ei saa aloittaa ennen kuin kihtikohtaus on päättynyt täysin, sillä hoidon liian varhainen aloitus saattaa laukaista uuden kohtauksen.

Apurin Sandoz -hoidon varhaisvaiheissa saattaa kehittyä kihtikohtaus samaan tapaan kuin urikosuuristen lääkehoitojen alkuvaiheissakin. Siksi on hyvä käyttää sopivaa anti-inflammatorista lääkettä tai kolkisiinia estohoitona vähintään kuukauden ajan. Sopivaa annostusta, varotoimia ja varoituksia koskevat tiedot tulee selvittää kirjallisuudesta.

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyä kihtikohtaus, hoitoa tulee jatkaa samalla annostuksella. Samalla kihtikohtausta hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella aineella. Riittävä allopurinolihoito johtaa suurten virtsahaposta johtuvien munuaisten tai munuaisaltaan kivien liukenemiseen, jolloin ne voivat joskus harvoin juuttua kiinni virtsanjohtimeen.

Kilpirauhassairaudet

Pitkäaikaisessa, avoimessa jatkotutkimuksessa havaittiin, että pitkäaikaista allopurinolihoitoa saavilla potilailla (5,8 %) esiintyi suurentuneita TSH-arvoja (>5,5 µIU/ml). Allopurinolin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, kun potilaalla on kilpirauhasen toiminnan muutoksia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### *Sytostaatit*

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, dokсорubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi) saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisten potilaiden verisolujen määrä pitää tarkistaa säännöllisin väliajoin.

##### *Alumiinihydroksidi*

Jos allopurinolia otetaan yhdessä alumiinihydroksidin kanssa, allopurinolin vaikutus saattaa heikentyä. Näiden lääkkeiden ottamisen välillä on annettava kuluu vähintään kolme tuntia.

##### *6-merkaptopuriini ja atsatiopriini*

Atsatiopriini metaboloituu 6-merkaptopuriiniksi, jota ksantiinioksidaasi inaktivoi. Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, on käytettävä vain neljänestä tavanomaisesta 6-merkaptopuriini- tai atsatiopriiniannoksesta, sillä ksantiinioksidaasin toiminnan estyminen pidentää näiden lääkkeiden vaikutusta.

##### *Vidarabiini*

Näytön perusteella vaikuttaa siltä, että allopurinoli pidentää vidarabiinin puoliintumisaikaa plasmassa. Jos näitä kahta valmistetta käytetään samanaikaisesti, erityinen varovaisuus on tarpeen, jotta toksisten vaikutusten voimistuminen havaittaisiin. Ei ole olemassa kiistatonta näyttöä siitä, että allopurinoli voimistaisi muiden solunsalpaajien aktiivisuutta.

##### *Salisylaattit ja urikosuuriset aineet*

Allopurinolin metaboliitti oksipurinoli on farmakologisesti aktiivinen ja eliminoituu munuaisten kautta samaan tapaan kuin uraattikin. Näin ollen urikosuuriset lääkkeet kuten probenesidi tai suuret salisylaattiannokset saattavat nopeuttaa oksipurinolin eliminaatiota. Tämä voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta. Ilmiön merkitys on kuitenkin arvioitava tapauskohtaisesti.

##### *Klooripropamidi*

Jos allopurinolia käytetään samanaikaisesti klooripropamidin kanssa ja potilaan munuaistoiminta on huono, hypoglykeeminen teho saattaa pitkittyä, sillä allopurinoli ja klooripropamidi kilpailevat erittymisestä munuaistubuluksissa.

##### *Kumariiniantikoagulantit*

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien vaikutusten voimistumista, kun näitä lääkkeitä on käytetty samanaikaisesti allopurinolin kanssa. Näin ollen kaikkia antikoagulanttihoitoa saavia potilaita tulee seurata tarkoin.

##### *Fenytoiini*

Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin hapettumista maksassa, mutta ilmiön kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

##### *Teofylliini*

Teofylliinin metabolian estymistä on ilmoitettu. Yhteisvaikutuksen mekanismina voi olla ksantiini-oksidaasin osallistuminen teofylliinin biotransformaatioon ihmisellä. Teofylliinipitoisuuksia on seurattava, kun potilas aloittaa allopurinolihoitoa tai kun sen annosta suurennetaan.

##### *Ampisilliini/amoksisilliini*

Ihottuman on ilmoitettu olleen yleisempää potilailla, jotka käyttävät ampisilliinia tai amoksisilliinia yhdessä allopurinolin kanssa, kuin potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä yhdessä. Ilmoitetun

yhteyden syytä ei ole selvitetty. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa käyttäville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke kuin ampisilliini tai amoksisilliini.

#### *Syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, mustiini*

Allopurinolihoidon yhteydessä on ilmoitettu syklofosfamidin ja muiden sytotoksisten aineiden aiheuttaman luuydinsuppression korostumista potilailla, joilla oli jokin syöpäsairaus (leukemiaa lukuun ottamatta). Kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui syklofosfamidia, doksorubisiinia, bleomysiiniä, prokarbatsiinia ja/tai mustiinia käyttäviä potilaita, allopurinoli ei nähtävästi kuitenkaan voimistanut näiden sytotoksisten aineiden toksisia vaikutuksia.

#### *Siklosporiini*

Ilmoitukset viittaavat siihen, että plasman siklosporiinipitoisuudet saattavat suurentua allopurinolihoidon aikana. Siklosporiinin toksisuus saattaa voimistua, mikä on otettava huomioon, jos lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

#### *Didanosiiini*

Didanosiiinia käyttäneillä terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla didanosiiinin  $C_{max}$ - ja AUC-arvot plasmassa suurenevät noin kaksinkertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg/vrk). Terminaalinen puoliintumisaika ei muuttunut. Näiden kahden lääkkeen samanaikainen käyttö ei yleensä ole suositeltavaa. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, didanosiiiniannosta voi olla tarpeen pienentää ja potilaita on seurattava tarkasti.

#### *Kaptopriili*

Jos allopurinolia ja kaptopriilia käytetään samanaikaisesti, ihoreaktioiden riski voi suurentua etenkin, jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### *Raskaus:*

Allopurinolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Allopurinoli vaikuttaa puriinimetaboliaan, ja mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Näin ollen allopurinolia ei saa käyttää raskausaikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä. Jos ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuu tahaton altistus, on suositeltavaa, että normaali sikiökehitys varmistetaan suuriresoluutioisella ultraäänitutkimuksella.

### *Imetys:*

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Allopurinolin ja oksipurinolin erittymistä ihmisen rintamaitoon on raportoitu. Allopurinolia 300 mg/vrk käyttävän naisen rintamaidosta on todettu 1,4 mg:n/litra allopurinolipitoisuus ja 53,7 mg:n/litra oksipurinolipitoisuus. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista imetettävään vauvaan ei kuitenkaan ole olemassa tietoja. Kokemusta on hyvin rajallisesti, joten allopurinolia ei pidä käyttää imetyksenaikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu väsymystä, huimausta ja ataksiaa, potilaiden on syytä noudattaa varovaisuutta autolla ajamisen, koneiden käytön ja vaarallisten toimien suhteen ennen kuin he ovat jokseenkin varmoja siitä, että allopurinoli ei heikennä heidän suorituskykyään.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Tälle tuotteelle ei ole nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten yleisyys voitaisiin arvioida. Haittavaikutusten esiintyvyys voi vaihdella käytetyn annoksen mukaan ja riippua siitä, käytetäänkö lääkettä yhdessä muiden lääkkeiden kanssa.

Seuraavassa esitetyt haittavaikutusten esiintyvyyden luokat ovat arvioita. Useimmista haittavaikutuksista ei ole käytettävissä tietoja, joiden avulla esiintyvyys voitaisiin laskea. Lääkkeen markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset on luokiteltu harvinaisiksi tai hyvin harvinaisiksi. Esiintymistiheyden arvioinnissa on käytetty seuraavia merkintätapoja:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Allopurinolin käyttöön liittyy koko hoitopopulaatiossa haittavaikutuksia vain harvoin, ja ne ovat yleensä lieviä. Esiintyvyys on suurempi, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus.

Haittavaikutustaulukko:

<u>Infektiot</u>	
Hyvin harvinaiset	furunkuloosi
<u>Veri ja imukudos</u>	
Hyvin harvinaiset	agranulosytoosi, aplastinen anemia, trombositopenia, veriarvojen muutokset, kuten leukopenia, leukosytoosi, granulosoitoosi ja eosinofilia
Trombositopeniasta, agranulosytoosia ja aplastisesta anemiasta on saatu hyvin harvinaisia ilmoituksia, ja niitä on tullut erityisesti henkilöistä, joiden munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt, mikä vahvistaa erityisen huolellisuuden tarvetta tämän potilasryhmän kohdalla.	
<u>Immuunijärjestelmä</u>	
Viivästynyttä usean elimen yliherkkysoireyhtymää (DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoomia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurentumista, poikkeavia maksan toimintakoe-arvoja ja katoavaa sappitieoireyhtymää (maksan sappitiehyiden tuhoutuminen ja häviäminen), voi ilmetä monenlaisina oireyhdistelminä. Haittavaikutuksia voi ilmetä muissakin elimissä (kuten maksassa, keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa ja paksusuoleissa). Jos tällaisia haittavaikutuksia havaitaan allopurinolihoitoon missä tahansa vaiheessa, hoito on keskeytettävä välittömästi ja pysyvästi.	
Yleistyneiden yliherkkyysreaktioiden yhteydessä on yleensä esiintynyt munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa etenkin silloin, kun se on johtanut kuolemaan.	
Melko harvinaiset	yliherkkyysreaktiot
Hyvin harvinaiset	angioimmunoblastinen lymfadenopatia, Anafylaktinen reaktio
Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysreaktioiden hoidossa. Yleistyneiden yliherkkyysreaktioiden yhteydessä on yleensä esiintynyt munuaisten ja/tai maksan vajaatoimintaa etenkin silloin, kun se on johtanut kuolemaan.	
Angioimmunoblastista lymfadenopatiaa on raportoitu hyvin harvoin sen jälkeen, kun yleistyneestä lymfadenopatiasta on otettu koepala. Tämä haittavaikutus näyttää korjautuvan allopurinolin lopettamisen jälkeen.	
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	
Hyvin harvinaiset	diabetes, hyperlipidemia
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	
Hyvin harvinaiset	masennus



<u>Hermosto</u>	
Hyvin harvinaiset	kooma, halvaantuminen, ataksia, neuropatia, parestesia, uneliaisuus, päänsärky, makuuainin muutokset, perifeerinen neuriitti, huimaus
<u>Silmät</u>	
Hyvin harvinaiset	kaihi, näköhäiriöt, makulan muutokset
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	
Hyvin harvinaiset	kiertohuimaus
<u>Sydän</u>	
Hyvin harvinaiset	bradykardia, angina pectoris
<u>Verisuonisto</u>	
Hyvin harvinaiset	hypertensio
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	
Melko harvinaiset	pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Hyvin harvinaiset	toistuva verioksenus, rasvaripuli, stomatiitti, suolen toiminnan muutokset
Tuntemattomat	ruoansulatuskanavan verenvuoto
Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin pahoinvointia ja oksentelua. Tämä ei myöhempien raporttien perusteella ole merkittävä ongelma ja se voidaan estää ottamalla allopurinoli aterian jälkeen.	
<u>Maksa ja sappi</u>	
Melko harvinaiset	maksan toimintakoearvojen suureneminen, johon ei liity oireita
Harvinaiset	hepatiitti (myös maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti)
Maksan vajaatoimintaa on raportoitu ilman, että potilaalla on ilmennyt selvää yleistynyttä herkistymistä.	
<u>Iho ja ihonalainen kudος</u>	
Yleiset	ihottuma
Hyvin harvinaiset	vaikeat ihoon liittyvät hättävähäikutukset: Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.4), hiustenlähtö, hiusten värinmuutos, angioedeema, toistopunoittuma, Quincken edeema
<p>Iho-oireet ovat yleisimpiä hättävähäikutuksia ja voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai punatäpläisiä ja harvoin eksfoliativisia, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).</p> <p>Jos tällaisia hättävähäikutuksia ilmenee, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi. Lievän reaktion parannuttua allopurinolihoito voidaan haluttaessa aloittaa uudelleen pienellä annoksella (esim. 50 mg/vrk), jota suurennetaan vähitellen. Jos ihottuma palaa, allopurinolihoito on lopetettava pysyvästi, koska seurauksena voisi olla vaikeampia yliherkkyysoireita (ks. kohta ”Immuunijärjestelmä”).</p> <p>Han-kiinalaisia, japanilaisia ja eurooppalaisia potilaita koskevissa retrospektiivisissä, farmakogeneettisissä tapaus-verrokkitutkimuksissa on havaittu, että henkilöillä, joilla on HLA-B*5801-alleeli, on suurentunut allopurinolin aiheuttaman Stevens–Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin riski. Jopa 20–30 % joistakin Han-kiinalaisista, afrikkalaisista ja</p>	

intialaisista väestöryhmistä kantaa HLA-B\*5801-alleelia, kun taas pohjoiseurooppalaisista, Yhdysvaltojen eurooppalaistaustaisista ja japanilaisista potilaista vain 1–2 %:n arvioidaan kantavan sitä. Geenitestausta ei ole kuitenkaan otettu käyttöön seulontatestinä allopurinolihoitosta päätettäessä.

Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen Stevens–Johsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin diagnoosiin. Jos tällaisia haittavaikutuksia havaitaan hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi ja pysyvästi.

Angioedeemaa on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden ja löydösten kanssa että ilman niitä.

<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	
Hyvin harvinaiset	verivirtsaisuus, uremia
Tuntemattomat	munuaisten vajaatoiminta
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>	
Hyvin harvinaiset	gynekomastia, miehen hedelmättömyys, erektiohäiriö
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	
Hyvin harvinaiset	yleinen huonovointisuus, voimattomuus, edeema, kuume
Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysoireiden ja löydösten kanssa että ilman niitä (ks. kohta ”Immuunijärjestelmä”).	
Tutkimukset	
<u>Yleiset</u>	suurentunut veren tyreotropiini
Suurentunut tyreotropiiniarvo (TSH) olennaisissa tutkimuksissa ei vaikuttanut vapaan T4-arvoon eivätkä TSH-arvot viitanneet subkliiniseen kilpirauhasen vajaatoimintaa.	
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	
Hyvin harvinaiset	lihaskipu

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55 FI-00034 Fimea.

#### **4.9 Yliannostus**

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. 20 g kerta-annoksen jälkeen yhdellä potilaalla esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Toisella potilaalla 22,5 g annos ei aiheuttanut mitään haittavaikutuksia.

Jos myrkytystä epäillään, etenkin, jos potilas käyttää samanaikaisesti myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia, potilaalle voidaan antaa lääkehäiltä (vain, jos lääkkeen ottamisesta on kulunut enintään tunti).

Suurten allopurinolimäärien imeytyminen voi estää voimakkaasti ksantiinioksidaasin toimintaa, mikä ei aiheuta haittavaikutuksia, ellei se vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja 6-merkaptopuriini. Näissä tapauksissa kyseisten lääkkeiden vaikutuksen voimistumisriski on pidettävä mielessä.

Maksimaalinen diureesi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysiä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon muodostusta estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA01

Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli vähentävät virtsahapon muodostusta estämällä ksantiinioksidiaasientsyymien toimintaa. Kyseisellä entsyymillä on tärkeä merkitys hypoksantiinin hapettumiselle virtsahapoksi. Lääke pienentää tällä tavoin elimistön nesteiden ja virtsan virtsahappo-/uraattipitoisuuksia.

Puriinimetabolian estymisen lisäksi myös *de novo* puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin toiminnan estymisen vuoksi.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta otettu allopurinoli säilyy aktiivisena ja imeytyy nopeasti yläruoansulatuskanavasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötyosuuden arvellaan olevan 67–90 %. Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet pienenevät nopeasti ja ovat 6 tunnin kuluttua tuskin havaittavissa. Oksipurinolin huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, ja ne säilyvät huomattavasti pidempään. Allopurinoli sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin plasman proteiineihin, joten vaihtelut proteiineihin sitoutumisessa eivät todennäköisesti vaikuta merkittävästi puhdistumaan. Allopurinolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,6 l/kg, joten se jakautuu nähtävästi suhteellisen suuressa määrin kudoksiin. Allopurinolin pitoisuuksia eri kudoksissa ei ole mitattu ihmisillä, mutta todennäköisesti allopurinoli- ja oksipurinolin pitoisuudet ovat korkeimpia maksassa ja suoliston limakalvoilla, missä ksantiinioksidiaasiaktiiviteetti on suurinta.

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen. Allopurinoli eliminoituu lähinnä metaboloitumalla ksantiinioksidiaasin ja aldehydioksidiaasin välityksellä oksipurinoliksi, ja alle 10 % lääkkeestä erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan.

Allopurinolin puoliintumisaika plasmasta on noin 1–2 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidiaasin estäjä, mutta sen puoliintumisaika plasmasta on huomattavasti pidempi. Sen arvioidaan olevan ihmisellä 13–30 tuntia. Näin ollen ksantiinioksidiaasin toiminta estyy tehokkaasti 24 tunnin ajaksi, kun allopurinoli otetaan kerta-annoksena kerran vuorokaudessa. Jos potilaan munuaistoiminta on normaali, oksipurinolia kertyy vähitellen elimistöön, kunnes vakaan tilan oksipurinolin pitoisuudet saavutetaan. Näillä potilailla 300 mg/vrk allopurinoliannosten käytöllä saavutetaan yleensä 5–10 mg/l oksipurinolin pitoisuudet plasmassa.

Oksipurinoli eliminoituu muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä tubuluksissa tapahtuvan takaisimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisaika on ilmoitettu olevan 13,6–29 tuntia. Arvojen suuret erot johtuvat nähtävästi tutkimusasetelmien ja/tai potilaiden kreatiniinipuhdistuman eroista.

#### Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on huono, jolloin plasman lääkepitoisuudet ovat pitkäaikaishoidon aikana tavallista suuremmat. Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman

oksimuridinipitoisuus oli pitkäaikaisen 300 mg/vrk allopurinolihoidon jälkeen noin 30 mg/l. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, saavutetaan suurin piirtein sama pitoisuus 600 mg/vrk annoksilla. Allopurinoliannosta tulee siis pienentää, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

#### Läkkäät potilaat

Lääkkeen farmakokinetiikassa ei todennäköisesti tapahdu muita kuin munuaistoiminnan huononemisesta johtuvia muutoksia (ks. Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

#### A. Mutageenisuus

Sytogeenisuustutkimukset osoittavat, että allopurinoli ei saa aikaan kromosomuutoksia ihmisen verisoluihin *in vitro* -pitoisuuksilla ad 100 mcg/ml eikä *in vivo* -annoksilla ad 600 mg/vrk keskimäärin 40 kuukauden ajan.

Allopurinoli ei tuota nitrosoyhdisteitä *in vitro* eikä myöskään vaikuta lymfosyyttien transformaatioon *in vitro*.

Biokemiallisten ja muiden sytologisten tutkimusten tulokset viittaavat voimakkaasti siihen, että allopurinolilla ei ole haitallisia vaikutuksia DNA:han missään solukierron vaiheessa eikä se ole mutageenista.

#### B. Karsinogeenisuus

Hiirissä ja rotissa, jotka olivat saaneet allopurinolia enimmillään kaksi vuotta, ei havaittu merkkejä karsinogeenisuudesta.

#### C. Teratogeenisuus

Tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin allopurinolia intraperitoneaalisesti 50–100 mg/kg tiineyden 10. tai 13. päivänä, todettiin sikiömuutoksia, kun taas samankaltaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa allopurinolia annettiin 120 mg/kg tiineyden 12. päivänä, ei havaittu kehityshäiriöitä. Laajoissa tutkimuksissa, joissa suuria allopurinoliannoksia annettiin oraalisesti, ei ole havaittu teratogeenisiä vaikutuksia. Tutkimuksissa allopurinolia annettiin tiineyden 8.–16. päivinä hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk.

*In vitro* -tutkimuksessa, jossa hiiren sikiön sylkirauhasia kasvatettiin, todettiin, ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta ilman, että myös emoille aiheutuisi toksisuutta

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Selluloosajauhe  
Povidoni K25  
Makrogoli 4000  
Krospovidoni  
Talkki  
Magnesiumstearaatti  
Mikrokiteinen selluloosa

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

5 vuotta

Kestoaika HDPE-purkin avaamisen jälkeen: 6 kuukautta

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Apurin Sandoz 100 mg

PVC/Al- ja PP/Al-läpipainopakkaukset, joissa 1, 7, 10, 25, 28, 30, 50, 90, 100 tablettia

HDPE-tablettipurkit, joissa PE-suljin ja 50, 100, 250, 500, 1 000 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Apurin Sandoz 300 mg

PVC/Al- ja PP/Al-läpipainopakkaukset, joissa 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 105 tablettia

HDPE-tablettipurkit, joissa PE-suljin ja 20, 30, 50, 100, 105, 250, 500, 1 000 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Kööpenhamina S

Tanska

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

100 mg: 24599

300 mg: 24600

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.12.2018