

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 100 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 35 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit

Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 106 mg laktoosia laktoosimonohydraattina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, jakourteellinen, litteä sylinterimäinen tabletti, jonka jakourteen toisella puolella on merkintä ”I” ja toisella puolella merkintä ”56”. Tabletin toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Halkaisija: noin 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, jakourteellinen, litteä sylinterimäinen tabletti, jonka jakourteen toisella puolella on merkintä ”I” ja toisella puolella merkintä ”57”. Tabletin toisella puolella ei ole mitään merkintöjä. Halkaisija: noin 11 mm.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, mukaan lukien eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia ja hyperurikemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin kihti ja uraattinefropatia; virtsahappokivien liutos ja ehkäisy.
- Toistuvien sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien hoito potilailla, joilla on myös hyperurikemiaa, kun nesteytys, ruokavalio ja vastaavat toimenpiteet eivät tehoa.

Lapset ja nuoret

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Allopurinol 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. kohta *Munuaisten vajaatoiminta*).

Seuraavia annostusratkaisuja voidaan käyttää:

100–200 mg/vrk, jos tila on lievä,

300–600 mg/vrk, jos tila on keskivaikea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

Jos annostus tulee laskea painon mukaan (mg/kg), on käytettävä 2–10 mg/kg/vrk annoksia.

Pediatriset potilaat

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit: pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 15 kg.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit: pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 45 kg.

Alle 15-vuotiaat lapset: Vuorokausiannos on 10–20 mg/painokg ja enintään 400 mg vuorokaudessa jaettuna 3 annokseen.

Valmistetta on tarpeen käyttää lapsilla vain harvoin lukuun ottamatta potilaita, joilla on pahanlaatuisia tiloja (etenkin leukemia), ja tiettyjä entsyymipuutoksia, kuten Lesch-Nyhanin oireyhtymä.

Iäkkäät potilaat

Valmisteen käytöstä iäkkäillä potilailla ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattiarvojen korjautuminen. Kohdan *Munuaisten vajaatoiminta* ja kohdan 4.4 ohjeisiin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisten kautta, joten lääkettä voi ja/tai sen metaboliitteja voi kertyä munuaisten vajaatoimintapotilaiden elimistöön, mikä voi johtaa plasman puoliintumisaikojen pitenemiseen.

Seuraavassa taulukossa esitetään suuntaa-antavat annostusohjeet munuaisten vajaatoimintapotilaille:

Kreatiniinipuhdistuma	Vuorokausiannos
> 20 ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk
< 10 ml/min	100 mg/vrk tai pidempi annosväli

Jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, käytetään enintään 100 mg/vrk allopurinoliannoksia tai annetaan 100 mg:n kerta-annoksia ja pidennetään annosväliä yli vuorokauden pituiseksi.

Jos plasman oksipurinolipitoisuuksia on mahdollista tarkkailla, annos on säädettävä siten, että plasman oksipurinolitasot ovat alle 100 mikromoolia/litra (15,2 mg/litra).

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissa. Jos dialyysia tarvitaan 2–3 kertaa viikossa, on harkittava vaihtoehtoista annostusratkaisua, jossa Allopurinol Sandoz -valmistetta annetaan 300–400 mg heti kunkin dialyysikerran jälkeen, eikä sitä anneta lainkaan hoitojen välisenä aikana.

Maksan vajaatoiminta

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 Allopurinol Sandoz -valmisteella ennen sytostaattihoidon aloittamista. Riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia, jotta diureesi pysyy optimaalisena, ja virtsa tulee yrittää alkalisoida virtsan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinol Sandoz -annoksen tulisi olla suositellun annostelualueen alapäässä.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, tulisi noudattaa kohdassa *Munuaisten vajaatoiminta* annettuja ohjeita.

Nämä toimenpiteet voivat vähentää ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertymistä, mikä muuten voisi muuttaa kliinisen tilanteen monimutkaisemmaksi. Ks. myös kohdat 4.5 ja 4.8.

Seurantaohjeet

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

Antotapa

Allopurinol Sandoz -valmiste voidaan ottaa ruuan jälkeen. Jos vuorokausiannos on yli 300 mg ja ruoansulatuskanavan intoleranssia ilmenee, vuorokausiannos voi olla tarpeen jakaa useaksi annokseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireyhtymä, SJS ja TEN

Allopurinolilyliherkkyysreaktiot voivat käydä ilmi monin eri tavoin. Esimerkiksi makulopapulaarista eksanteemaa, yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS) / toksisista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) 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 yliherkkyysreaktion 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, thaimaalaista tai korealaista 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, thaimaalaista tai korealaista 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.

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. (Ks. kohta 4.2.) Potilailla, jotka saavat verenpaine- tai sydämen vajaatoimintalääkitystä (esim. diureetteja tai ACE:n estäjiä), saattaa olla samanaikainen munuaisten vajaatoiminta. Allopurinolin käytössä on siksi syytä varovaisuuteen tällaisten potilaiden osalta.

Oireetonta hyperurikemiaa ei sinänsä yleensä pidetä allopurinolin käyttöaiheena. Juoma -ja ruokavaliomuutokset ja taustalla olevan syyn hoitaminen voivat vielä korjata tilanteen.

Akuutit kihtikohtaukset

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

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

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy kihtikohtaus, hoitoa tulee jatkaa samalla annostuksella. Samalla kihtikohtausta hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella aineella.

Ksantiinin kertyminen

Jos potilaalla on sairaus, joka lisää uraatin muodostumista huomattavasti (esim. pahanlaatuinen sairaus ja sen hoito, Lesch-Nyhanin oireyhtymä), virtsan absoluuttinen ksantiinipitoisuus voi joissakin harvinaisissa tapauksissa lisääntyä niin paljon, että ksantiinia voi kertyä potilaan virtsateihin. Tätä riskiä voidaan pienentää riittävällä nesteytyksellä virtsan laimentamiseksi optimaalisesti.

Munuaisten virtsahappokivien juuttuminen

Riittävä Allopurinol Sandoz -hoito johtaa suurten virtsahaposta johtuvien munuaisten tai munuaisaltaan kivien liukenemiseen, jolloin ne voivat joskus harvoin juuttua kiinni virtsanjohtimeen.

Munuaisperäisen kihdin ja virtsahappokivien hoidossa potilaan tulee erittää vähintään 2 litraa virtsaa vuorokaudessa ja virtsan pH-arvon tulee olla alueella 6,4–6,8.

Laktoosi-intoleranssi

Allopurinol Sandoz -tabletit sisältävät laktoosia, eikä niitä pidä antaa potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosin/galaktoosin imeytymishäiriö.

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, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi), saattaa veridyskrasioita esiintyä yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään.

Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

Alumiinihydroksidi

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

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Jos 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käytetään yhdessä allopurinolin kanssa, on käytettävä vain neljännessä tavanomaisesta 6-merkaptopuriini- tai atsatiopriiniannoksesta. Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä, ja toimii siten atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin metabolisen inaktivaation vastavaikuttajana. Näiden lääkeaineiden pitoisuudet seerumissa voivat nousta toksisille tasoille, ellei annosta pienennetä.

Vidarabiini (adeniiniarabinosidi)

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.

Salisylaatit ja urikosuuriset aineet

Allopurinolin pääasiallinen 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 saattavat kilpailla 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 ksantiinioksidaasin osallistuminen teofylliinin biotransformaatioon ihmisellä. Teofylliinipitoisuuksia on seurattava, kun potilas aloittaa allopurinolihoidon 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

Allopurinolihoiton 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 (kloorimetriinihydrokloridia) käyttäviä potilaita, allopurinoli ei nähtävästi kuitenkaan voimistanut näiden sytotoksisten aineiden toksisia vaikutuksia.

Siklosporiini

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

Didanosiiini

Didanosiinia 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Allopurinolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläimillä suoritetuissa lisääntymistoksisuuskokeissa on saatu ristiriitaisia tuloksia (ks. kohta 5.3).

Valmistetta tulee käyttää raskausaikana vain, jos käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja jos sairaus itsessään aiheuttaa riskiä äidille tai sikiölle.

Imetys

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

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.

Päätös imetyksen lopettamisesta tai allopurinolihoidon keskeyttämisestä/lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu huimausta, väsymystä, ja ataksiaa, potilaiden on syytä noudattaa varovaisuutta autolla ajamisen, koneiden käytön ja vaarallisten toimien suhteen ennen kuin 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 esiintyvyyssluokat 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 yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Haittavaikutusten esiintyvyys on suurempi, jos potilaalla on munuais- ja/tai maksasairaus.

Taulukko 1 Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinainen	Furunkkeli
Veri ja imukudos	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi ¹ Aplastinen anemia ¹ Trombosytopenia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys ²
	Hyvin harvinainen	Angioimmunoblastinen T-solulymfooma ³ , Anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinainen	Diabetes Hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Masentuneisuus
Hermosto	Hyvin harvinainen	Kooma

		Halvaantuminen Ataksia Perifeerinen neuropatia Parestesia Uneliaisuus Päänsärky Makuaistin muutokset
Silmät	Hyvin harvinainen	Kaihi Näön heikkeneminen Makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinainen	Kiertohuimaus
Sydän	Hyvin harvinainen	Angina pectoris Bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinainen	Hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Oksentelu ⁴ Pahoinvointi ⁴
	Hyvin harvinainen	Toistuva verioksenus Rasvaripuli Stomatiitti Suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toimintakoearvojen muutokset ⁵
	Harvinainen	Hepatiitti (myös maksanekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma
	Harvinainen	Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶
	Hyvin harvinainen	Angioedeema ⁷ Lääkeainehottuma Hiustenlähtö Hiusten värinmuutos
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Verivirtsaisuus Atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Hedelmättömyys miehillä Erektiohäiriöt Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinainen	Edeema Pahoinvointi Astenia Kuume ⁸
Tutkimukset	Yleinen	Suurentunut veren tyreotropiini ⁹

¹ Hyvin harvoin on raportoitu trombosytopeniaa, agranulosytoosia ja aplastista anemiaa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriö, mikä vahvistaa, että tähän ryhmään kuuluvia potilaita on hoidettava erityisen varovasti

² Viivästynyttä usean elimen yliherkkyysoireyhtymää (yliherkkyyssyndrooma eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernän ja maksan suurentuneisuutta, poikkeavia maksan toimintakoearvoja ja katoavaa sappitieoireyhtymää (maksan sappitiehyeiden tuhoutuminen ja häviäminen) voi esiintyä. Oireyhdistelmä voi vaihdella. Oireyhtymä voi vaikuttaa myös muihin elimiin (kuten maksaan, keuhkoihin, munuaisiin, haimaan, sydänlihakseen ja paksusuoleen). Jos tällaisia reaktioita havaitaan hoidon missä tahansa vaiheessa, allopurinoli on keskeytettävä **VÄLITTÖMÄSTI EIKÄ SITÄ SAA ALOITTA A UUELLEEN**.

Yleistyneiden yliherkkyysreaktioiden yhteydessä on esiintynyt munuaisten ja/tai maksan häiriöitä yleensä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

³ Angioimmunoblastista lymfadenopatiaa on raportoitu hyvin harvoin sen jälkeen, kun yleistyneestä lymfadenopatiasta on otettu koepala. Tämä vaikutus näyttää korjaantuvan allopurinolin lopettamisen jälkeen.

⁴ Varhaisissa kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin pahoinvointia ja oksentelua. Tämä ei myöhempien raporttien perusteella ole merkittävä ongelma, ja se voidaan estää ottamalla allopurinoli aterian jälkeen.

⁵ Maksan toiminnan heikkenemistä on raportoitu ilman, että potilaalla on ilmennyt selvää yleistynyttä herkistymistä.

⁶ Iho-oireet ovat yleisimpiä haittavaikutuksia ja ne voivat ilmaantua missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla tyypiltään kutisevia, makulopapulaarisia, joskus hilseileviä tai purpurisia, harvoin eksfoliativisia, kuten Stevens- Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS/TEN). Jos tällaisia ilmaantuu, allopurinolihoito on keskeytettävä **VÄLITTÖMÄSTI**. SJS:n ja TEN:n tai muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Niiden hoidossa saavutetaan parhaat tulokset, jos sairaus diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja sen mahdollisesti aiheuttaneen lääkkeen käyttö lopetetaan. Lievän reaktion parannuttua voidaan allopurinolihoito haluttaessa aloittaa uudelleen käyttäen pieniä annoksia (esim. 50 mg/vrk) jota lisätään vähitellen. HLA-B*5801-alleelin seulontaa ennen allopurinolihoitoa aloittamista uudelleen on harkittava. Jos ihottumaa tulee uudelleen, allopurinolihoito on lopetettava **LOPULLISESTI**, koska seurauksena voisi olla vakavampia yliherkkyysoireita (ks. kohta Immuniijärjestelmä). Jos SJS/TEN:iä tai muita vakavia yliherkkyysreaktioita ei voida sulkea pois, allopurinolihoitoa **EI SAA** aloittaa uudelleen, koska reaktio voi olla vakava tai jopa hengenvaarallinen. Päätöksenteko perustuu edelleen kliiniseen SJS/TEN-diagnoosiin tai muun vakavan yliherkkyysreaktion toteamiseen.

⁷ Angioedeemaa on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysreaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä.

⁸ Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyysreaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta Immuniijärjestelmä).

⁹Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen olennaisissa tutkimuksissa ei osoittanut minkäänlaista vaikutusta vapaaseen T4-tasoon eivätkä TSH-tasot ilmaisseet subkliinistä kilpirauhasen vajaatoimintaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Raportoitu 22,5 g annos allopurinolia ei aiheuttanut mitään haittavaikutuksia. Yhdellä potilaalla esiintyi 20 g allopurinolikerta-annoksen jälkeen esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Hän toipui yleisen tukihoidon jälkeen.

Hoito

Suurten Allopurinol Sandoz -määrien imeytyminen voi estää voimakkaasti ksantiinioksidaasin toimintaa, mikä ei yleensä aiheuta haittavaikutuksia, ellei se vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja/tai 6-merkaptopuriini.

Riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi 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 on ksantiinioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen päämetaboliitti oksipurinoli alentavat virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasientsyymien toimintaa. Kyseisellä entsyymillä on tärkeä merkitys hypoksantiinin hapettumiselle ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumiselle virtsahapoksi. Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös de novo -puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin toiminnan estymisen vuoksi. Allopurinolin muita metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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.

Jakautuminen

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 oksipurinolipitoisuudet ovat korkeimpia maksassa ja suoliston limakalvoilla, missä ksantiinioksidaasiaktiiviteetti on suurinta.

Biotransformaatio

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen. Allopurinoli eliminoituu lähinnä metaboloitumalla ksantiinioksidaasin ja aldehydioksidaasin välityksellä oksipurinoliksi, ja alle 10 % lääkkeestä erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Allopurinolin puoliintumisaika plasmasta on noin 1–2 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidaasin estäjä, mutta sen puoliintumisaika plasmasta on huomattavasti pidempi. Sen arvioidaan olevan ihmisellä 13–30 tuntia. Näin ollen ksantiinioksidaasin 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 oksipurinolipitoisuudet saavutetaan. Näillä potilailla 300 mg/vrk allopurinoliannosten käytöllä saavutetaan yleensä 5–10 mg/l oksipurinolipitoisuudet plasmassa.

Eliminaatio

Oksipurinoli eliminoituu muuttumattomassa muodossa munuaisten kautta, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä tubuluksissa tapahtuvan takaisinimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisaajan 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 oksipurinolipitoisuus oli pitkäaikaisen 300 mg/vrk allopurinolihoitoon 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.

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Eräässä tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin 50–100 mg/kg intraperitoneaalisesti raskauden 10. tai 13. päivänä, todettiin sikiömuutoksia, kun taas samankaltaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa annettiin 120 mg/kg raskauden 12. päivänä, ei havaittu kehityshäiriöitä. Suurilla allopurinoliannoksilla tehdyissä laajoissa tutkimuksissa ei ole havaittu teratogeenisia vaikutuksia. Tutkimuksissa allopurinolia annettiin hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk raskauden 8.–16. päivänä.

Eräässä *in vitro* -tutkimuksessa, jossa hiiren sikiön sylkirauhasia käytettiin viljelyyn, todettiin ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta ilman, että myös emälle aiheutuisi toksisuutta.

Eläinkokeissa suurten allopurinoliannosten pitkäaikainen käyttö aiheutti ksantiinikertymien muodostumista (virtsakivitauti), mikä aiheutti virtsateiden morfologian muutoksia.

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa esitettyjen tietojen lisäksi saatavana ei ole muita eiklinisiä tietoja, joiden katsottaisiin olevan olennaisia kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

HDPE-purkki:
Käytettävä 6 kuukauden sisällä ensimmäisen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletit:

Läpipainopakkaus: PVC/Alu
Pakkauskoot: 20, 30, 50, 60, 100 tablettia
30 x 1 tabletin yksittäispakattu läpipainopakkaus

Purkki: HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-korkki, tai lämpösinetöity purkki, jonka PP-korkki ei ole lapsiturvallinen
Pakkauskoot: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tablettia

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletit:

Läpipainopakkaus: PVC/Al
Pakkauskoot: 30, 60, 100 tablettia
30 x 1 tabletin yksittäispakattu läpipainopakkaus

Purkki: HDPE-purkki, jossa lapsiturvallinen PP-korkki
Pakkauskoot: 100, 105, 125 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Kööpenhamina S, Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 33437

300 mg: 33438

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2018