

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allonol 100 mg tabletti

Allonol 300 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg tai 300 mg allopurinolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Allonol 100 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti toispuolisella jakourteella. Halkaisija: 9 mm.

Allonol 300 mg tabletti:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti toispuolisella jakourteella. Halkaisija: 12 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Kaikki hyperurikemian muodot, joita ei saada pelkällä ruokavalioidolla hallintaan, mukaan lukien eri syistä johtuva sekundaarinen hyperurikemia ja hyperurikeemisten tilojen kliiniset komplikaatiot, etenkin oireinen kihti ja uraattinefropatia sekä virtsahappokivien liutos ja ehkäisy
- Uusiutuvien, sekamuotoisten kalsiumoksalaattikivien ehkäisy potilailla, joilla on samanaikainen hyperurikemia, kun nesteytys, ruokavaliohoito ja muut vastaavat toimenpiteet eivät ole tuottaneet toivottua tulosta.

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:

Allopurinolihoito olisi aloitettava 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, jos tila on keskivaikea,

700–900 mg/vrk, jos tila on vaikea.

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

Pediatriset potilaat

Allonol 100 mg tabletit: Pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 15 kg

Allonol 300 mg tabletit: Pediatriset potilaat, joiden paino on ≥ 45 kg

Alle 15-vuotiaat lapset: Vuorokausiannos on 10 - 20 mg allopurinolia/kg (enintään 400 mg/vrk) jaettuna kolmeen annokseen.

Käyttö lasten hoidossa on harvoin aiheen, paitsi pahanlaatuisten sairauksien (kuten leukemian) ja tiettyjen entsyymaattisten häiriöiden (kuten Lesch-Nyhanin oireyhtymän) yhteydessä.

Iäkkäät

Allopurinolin käytöstä iäkkäillä ei ole spesifisiä tietoja, joten tämän potilasryhmän hoidossa tulee käyttää pienintä mahdollista annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattipitoisuuden lasku. Erityistä huomiota on kiinnitettävä kappaleessa ”*Munuaisten vajaatoiminta*” sekä kohdassa 4.4. annettuihin ohjeisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten munuaisten vajaatoiminta voi johtaa tämän lääkeaineen ja/tai sen metaboliittien kertymiseen elimistöön ja sitä kautta puoliintumisaikojen pitenemiseen.

Seuraavassa taulukossa annettuja ohjeita voidaan käyttää suuntaa-antavina annostusohjeina munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoidossa:

Kreatiniinipuhdistuma	Vuorokausiannos
> 20 ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk
< 10 ml/min	100 mg/vrk, tai pidemmät annosvälit

Vaikea-asteisessa munuaisten vajaatoiminnassa voi olla suositeltavaa käyttää alle 100 mg:n annoksia vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti annostella 100 mg harvemmin kuin kerran päivässä.

Jos oksipurinolipitoisuuden seuraaminen plasmasta on mahdollista, annosta on säädettävä siten, että oksipurinolipitoisuudet pysyvät tasolla alle 100 mikromol/l (15,2 mg/l).

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissä. Jos potilas tarvitsee dialyysihoitoa 2–3 kertaa viikossa, on harkittava vaihtoehtoisen annosteluohjelman käyttöä ja 300–400 mg:n allopurinoliannosten antoa aina välittömästi jokaisen dialyysikerran jälkeen (eikä muita annoksia näiden annosten välissä).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia. Säännöllisten maksan toimintakokeiden suorittaminen suositellaan hoidon alkuvaiheessa.

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

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata allopurinolilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää huolehtia riittävästä nesteytyksestä, jotta diureesi pysyisi optimaalisena. Virtsa on pyrittävä alkalisoimaan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinoliannoksen olisi oltava suositellun annostelualan alaosassa.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologian vuoksi, olisi noudatettava kohdassa ”*Munuaisten vajaatoiminta*” annettuja ohjeita.

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

Seurantaohjeet

Annostusta on säädettävä seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin

Antotapa

Allonol-tabletit voi ottaa suun kautta kerran vuorokaudessa, aterian jälkeen. Jos vuorokausiannos ylittää 300 mg:n ja potilaalla selkeästi on ruoansulatuselimistöön liittyviä haittavaikutuksia, voi kokonaisvuorokausiannoksen jakaminen osiin olla paikallaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot, Steven-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monilla eri tavoilla, mukaan lukien täpläinen tai näppyläinen ihottuma, yliherkkyysoireyhtymä (DRESS) sekä SJS/TEN. Jos joku edellä mainituista oireyhtymistä diagnosoidaan kliinisesti missä tahansa vaiheessa hoidon aikana, on allopurinolin käyttö lopetettava välittömästi. Potilaiden, joilla on todettu yliherkkyysyndrooma (DRESS) tai SJS/TEN allopurinolin käytön yhteydessä, ei pidä aloittaa allopurinolin käyttöä uudelleen. Kortikosteroideista voi olla hyötyä iholla ilmenevien yliherkkyysreaktioiden hoidossa.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta

Kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa olla tavallista suurempi riski yliherkkyysreaktioiden (kuten SJS/TEN) kehittymiseen allopurinolihoidon aikana. Näiden potilaiden hoidossa on syytä erityisen huolelliseen yliherkkyysoireyhtymään tai SJS/TEN-reaktioon viittaavien oireiden seurantaan. Potilaille on kerrottava, että hoito on keskeytettävä välittömästi ja pysyvästi heti mahdollisten ensioireiden ilmetessä (ks. kohta 4.8).

HLA-B*5801 alleeli

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu liittyvän allopurinolihoidon yhteydessä ilmenevän yliherkkyysyndrooman ja SJS/TEN kehittymisen riskiin. HLA-B*5801-alleelin yleisyys vaihtelee paljon eri etnisten ryhmien välillä esiintyvyyden ollessa jopa 20 % han-kiinalaisessa väestössä, 8–15 % thaimaalaisilla, noin 12 % korealaisessa väestössä ja 1–2 % Japanilaista tai Eurooppalaista alkuperää olevilla.

HLA-B*5801-alleelin seulontaa tulee harkita ennen allopurinolihoidon 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:n kantaja (etenkin jos hän on han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavan hyödyn katsotaan olevan haittoja suuremman. Erityistä tarkkaavaisuutta tulee noudattaa yliherkkyyssyndrooman ja SJS/TEN oireiden suhteen. Potilasta on ohjeistettava lopettamaan hoito välittömästi ensimmäisten oireiden ilmaannuttua. 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 vajaatoiminnan yhteydessä on käytettävä tavallista pienempää annostusta (ks. kohta 4.2).

Potilailla, jotka saavat verenpaine- tai sydämen vajaatoimintalääkitystä (esim. diureetteja tai ACE:n estäjiä), saattaa olla samanaikainen munuaisten vajaatoiminta, joten allopurinolin käytössä on syytä varovaisuuteen tällaisten potilaiden osalta. Juoma- ja ruokavaliomuutokset ja taustalla olevan syyn hoitaminen voivat korjata tilanteen.

Akuutit kihtikohtaukset

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

Allonol-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, varoituksia ja varoituksia koskevat tiedot tulee selvittää kirjallisuudesta.

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy kihtikohtaus, hoitoa on jatkettava samalla annostuksella samalla kuin kihtikohtausta hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella aineella.

Ksantiinin kertyminen

Tilanteissa, joissa uraatinmuodostus on huomattavasti lisääntynyt (esim. pahanlaatuisen sairauden ja sen hoidon tai Lesch-Nyhanin oireyhtymän yhteydessä), voi absoluuttinen ksantiinipitoisuus virtsassa harvoissa tapauksissa nousta merkittävästi siten, että ksantiinia kertyy virtsateihin. Tätä riskiä voidaan pienentää riittävän nesteytyksen avulla, joka aikaansaa optimaalisen virtsan laimenemisen.

Munuaisten virtsahappokivien kiilautuminen

Tilanteeseen sopiva allopurinolihoito saa aikaan suurten virtsahappokivien liukenemisen, ja voi siten mahdollisesti aiheuttaa kideainesten kiilautumista virtsanjohtimiin.

Munuaisperäisen kihdin ja virtsahappokivien hoidossa vuorokausivirtsan määrä on pidettävä vähintään 2 litrana ja virtsan pH-arvo välillä 6,4 - 6,8.

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

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Samanaikaisen käytön yhteydessä 6-merkaptopuriinin ja atsatiopriinin annostusta on alennettava 25 %:iin tavallisesta annoksesta. Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä, ja toimii atsatiopriinin ja 6-merkaptopuriinin metabolisen inaktivaation vastavaikuttajana. Näiden lääkeaineiden pitoisuudet seerumissa voivat kohota toksisille tasoille, ellei annoksia pienennetä.

Vidarabiini (adeniinarabinosidi)

Vidarabiinin puoliintumisajan plasmassa on todettu pidentyvän allopurinolin läsnä ollessa. Jos näitä kahta lääkeainetta käytetään samanaikaisesti, on erityiseen huolellisuuteen syytä, jotta mahdollinen toksisten vaikutusten lisääntyminen huomataan.

Salisylaattit ja virtsahapon erityistä lisäävät aineet

Allopurinolin pääasiallinen metaboliitti ja farmakologisesti vaikuttava ainesosa, oksipurinoli, erittyy munuaisten kautta samankaltaisella tavalla kuin uraatti. Näin ollen virtsahapon eritystä lisäävät aineet kuten probenesidi ja suurehkot salisylaattiannokset saattavat nopeuttaa oksipurinolin eritystä. Tämä voi puolestaan heikentää allopurinolin terapeuttista aktiivisuutta, mutta tämän vaikutuksen merkitystä on arvioitava tapauskohtaisesti.

Klooripropamidi

Jos allopurinolia annetaan yhdessä klooripropamidin kanssa potilaille, joiden munuaisten toiminta on huono, voi tähän liittyä pitkittyneen hypoglykeemisen vaikutuksen riski, sillä allopurinoli ja klooripropamidi saattava kilpailla samasta eritystreitistä munuaistiehyissä.

Kumariiniantikoagulantit

Varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien tehon voimistumista on harvoissa tapauksissa raportoitu samanaikaisen allopurinolin käytön yhteydessä. Näin ollen antikoagulanttihoitoa saavia potilaita on seurattava huolellisesti.

Fenytoiini

Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin oksidaatiota maksassa, mutta tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole osoitettu.

Teofylliini

Teofylliinin metabolian estymistä on raportoitu. Tämän yhteisvaikutuksen taustalla saattaa olla ksantiinioksidaasin osallisuus teofylliinimetaboliaan ihmisillä. Teofylliinipitoisuuksia on seurattava allopurinolihoitoa aloitusvaiheessa sekä allopurinoliannosta suurennettaessa.

Ampisilliini/amoksisilliini

Allopurinolin ja ampisilliinin tai amoksisilliinin samanaikaisen käytön yhteydessä on raportoitu enemmän ihottumia kuin potilailla, jotka eivät ole käyttäneet näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Tämän yhteisreaktion syytä ei tunneta. Allopurinolihoitoa saavien potilaiden osalta suositellaan kuitenkin muiden antibioottien kuin ampisilliinin tai amoksisilliinin käyttöä, jos mahdollista.

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.

Siklosporiini

Saadut raportit viittaavat siihen, että siklosporiinin pitoisuudet plasmassa saattavat nousta samanaikaisen allopurinolihoitoa yhteydessä. Siklosporiinitoksisuuden mahdollinen lisääntyminen on pidettävä mielessä näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Didanosiiini

Terveillä vapaaehtoisilla sekä HIV -potilailla didanosiiinin C_{max} - ja AUC-arvot suunnilleen tuplaantuivat samanaikaisen allopurinolihoitoa (300 mg/vrk) yhteydessä. Terminaalinen puoliintumisaika ei kuitenkaan

muuttunut. Näiden kahden lääkeaineen samanaikaista käyttöä ei yleisesti ottaen suositella. Jos samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, voi didanosiniannoksen pienentämiseen olla tarvetta, ja potilaiden tilaa on seurattava huolellisesti.

Kaptopriili

Allopurinolin ja kaptopriilin samanaikainen käyttö saattaa lisätä ihoreaktioiden riskiä etenkin potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta.

Alumiinihydroksidi

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Allopurinolin käytön turvallisuudesta 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 riskejä äidille tai sikiölle.

Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon.

Allopurinolia 300 mg/vrk käyttävän naisen rintamaidosta on todettu allopurinolipitoisuus 1,4 mg/litra ja oksipurinolipitoisuus 53,7 mg/litra. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista imetettävään lapseen ei kuitenkaan ole olemassa tietoja.

Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska allopurinolia käyttäneillä potilailla on raportoitu huimausta, uneliaisuutta 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

Tämän lääkkeen osalta ei ole olemassa modernia kliinistä dokumentaatiota, jonka pohjalta voitaisiin määritellä haittavaikutusten yleisyydet. Haittavaikutusten esiintyvyys voi vaihdella käytetystä annoksesta ja muusta samanaikaisesta lääkityksestä riippuen.

Seuraavassa taulukossa esitetyt yleisyydet ovat suuntaa antavat. Useimpien reaktioiden osalta ei ole olemassa esiintyvyyden laskemiseksi vaadittavaa dataa. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan aikana havaitut haittavaikutukset on luokiteltu joko harvinaisiksi tai hyvin harvinaisiksi.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

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: $< 1/10\ 000$

Yleisyys tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

Haittavaikutusten ilmaantuvuus on tavallista suurempi munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöiden yhteydessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin harvinaiset	furunkuloosi
Veri ja imukudos	Hyvin harvinaiset	agranulosytoosi ¹ , trombosytopenia ¹ , aplastinen anemia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset	yliherkkyys ²
	Hyvin harvinaiset	angioimmunoblastinen T-solulymfooma ³ , anafylaktinen reaktio
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin harvinaiset	diabetes mellitus, hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinaiset	masennus
Hermosto	Hyvin harvinaiset	kooma, halvaantuminen, ataksia, perifeerinen neuropatia, parestesiat, uneliaisuus, päänsärky, dysgeusia
Silmät	Hyvin harvinaiset	kaihi, näköhäiriöt, makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	Hyvin harvinaiset	huimaus
Sydän	Hyvin harvinaiset	angina pectoris, bradykardia
Verisuonisto	Hyvin harvinaiset	hypertensio
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinaiset	oksentelu ⁴ , pahoinvointi ⁴
	Hyvin harvinaiset	verioksennukset, rasvaripuli, stomatiitti, suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	Melko harvinaiset	muutokset maksan toimintakokeissa ⁵
	Harvinaiset	hepatiitti (mukaan lukien maksan nekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset	ihottuma
	Harvinaiset	vaikeat ihoreaktiot: Stevens-Johnsonin oireyhtymä/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶
	Hyvin harvinaiset	angioedeema ⁷ , lääkeaineihottumat, alopesia, hiusten värimuutokset
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinaiset	verivirtsaisuus, atsotemia
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinaiset	hedelmättömyys miehillä, erektiohäiriöt, gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin harvinaiset	edeema, huonovointisuus, astenia, kuume ⁸
Tutkimukset	Yleiset	suurentunut veren tyreotropiini ⁹

¹ Trombosytopeniasta, agranulosytoosista 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.

² Viivästynyttä usean elimen yliherkkyysoireyhtymää (yliherkkyyssyndrooma eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumia, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoomaa, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurenemista, poikkeavia maksan toimintakoearvoja ja oireyhtymää, jossa maksansisäiset

sappitiet tuhoutuvat ja katoavat, 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, allopurinolin käyttö on **VÄLITTÖMÄSTI JA PYSYVÄSTI** keskeytettävä.

Munuaisten ja/tai maksan häiriöitä on yleensä esiintynyt yleistyneiden yliherkkyyksireaktioiden yhteydessä etenkin silloin, kun lopputulos on ollut kuolemaan johtava.

³ Yleistyneessä lymfadenopatiassa koepalan oton jälkeistä angioimmunoblastista lymfadenopatiaa on raportoitu hyvin harvoin. 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 ennaltaehkäistä ottamalla allopurinoli aterian jälkeen.

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

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

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

⁸ Kuumetta on raportoitu esiintyvän sekä yleistyneen yliherkkyyksireaktion merkkien ja oireiden kanssa että ilman niitä (ks. kohta ”Immuunijärjestelmä”).

⁹ Suurentuneen 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-haittasapainon 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

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Raportoitu 22,5 g annos allopurinolia ei aiheuttanut mitään haittavaikutuksia. Yhdellä potilaalla, joka oli ottanut 20 g:n allopurinolikerta-annoksen, esiintyi mm. pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja pyöräytystä. Potilas toipui yleisen tukihoidon jälkeen.

Hoito

Suurten allopurinolimäärien imeytyminen voi johtaa ksantiinioksidaasin toiminnan voimakkaaseen estymiseen, minkä ei kuitenkaan pitäisi aiheuttaa haittavaikutuksia, ellei tämä estyminen vaikuta potilaan samanaikaisesti käyttämiin muihin lääkkeisiin. Tällaisia ovat etenkin atsatiopriini ja/tai 6-merkaptopuriini.

Riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi tehostaa allopurinolin ja sen metaboliittien eliminaatiota. Tarvittaessa voidaan käyttää hemodialyysia.

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 ksantiinioksidaasientsyymin toimintaa. Kyseinen entsyymi katalysoi hypoksantiinin hapettumista ksantiiniksi ja ksantiinin hapettumista virtsahapoksi. Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös *de novo*-puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla em. seurauksena tapahtuvan hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyli transferaasin toiminnan estymisen vuoksi. Allopurinolin muita metaboliitteja ovat muun muassa allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettu allopurinoli on aktiivista ja imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavan alkuosasta. Tutkimuksissa allopurinolia on todettu veressä 30–60 minuutin kuluttua annostelusta. Biologisen hyötöosuuden arvellaan olevan 67–90 %. Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet pienenevät nopeasti ja ovat tuskin havaittavissa enää 6 tunnin kuluttua. 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 plasmassa on noin 1–2 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidaasin estäjä, mutta sen puoliintumisaika plasmassa on huomattavasti pidempi. Sen arvioidaan olevan ihmisellä 13–30 tuntia. Näin ollen ksantiinioksidaasin toiminta estyy tehokkaasti 24 tunnin ajan, kun allopurinoli otetaan yhtenä 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 takaisimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisajan on ilmoitettu olevan 13,6–29 tuntia. Arvojen suuret heitellyt johtuvat nähtävästi tutkimusasetelmien ja/tai potilaiden kreatiinipuhdistuman eroista.

Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoiminnassa

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on huono, jolloin lääkepitoisuudet plasmassa nousevat tavallista suuremmiksi pitkäaikaishoidon yhteydessä. Munuaisten vajaatoimintapotilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman oksipurinolipitoisuuden todettiin olevan noin 30 mg/l pitkäaikaisen 300 mg/vrk-allopurinolihoitoon yhteydessä. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali, saavutetaan suurin piirtein sama pitoisuus 600 mg/vrk annoksilla. Allopurinoliannosta on siis pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Farmakokinetiikka iäkkäillä

Lääkkeen farmakokinetikassa ei todennäköisesti tapahdu muuta kuin munuaistoiminnan heikkenemisestä johtuvia muutoksia (ks. ”Farmakokinetiikka munuaisten vajaatoimintapotilailla”).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Teratogeenisuus

Eräissä tutkimuksissa, 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 teratogeenisiä vaikutuksia. Tutkimuksissa allopurinolia annettiin suun kautta hiirille enintään 100 mg/kg/vrk, rotille enintään 200 mg/kg/vrk ja kaneille enintään 150 mg/kg/vrk raskauden 8.–16. päivänä.

Eräissä *in vitro* -tutkimuksissa, 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 prekliinisiä tietoja, joiden olisi katsottu olevan olennaisia kliinisen turvallisuuden kannalta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa,
maissitärkkelys,
natriumtärkkelysglykolaatti,
vedetön kolloidinen piidioksidi,
liivate,

magnesiumstearaatti,
talkki.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

30 ja 100 tabl, PVC-Al läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Allonol 100 mg: 10703

Allonol 300 mg: 10704

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.4.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.2.1999

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.12.2018