

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ZYLORIC 100 mg tabletti

ZYLORIC 300 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää allopurinolia 100 mg tai 300 mg.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Zyloric 100 mg: yksi tabletti sisältää myös 50 mg laktoosimonohydraattia apuaineena.

Zyloric 300 mg: yksi tabletti sisältää myös 150 mg laktoosimonohydraattia apuaineena.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: valkoinen tai vaalea, jakourteinen tabletti, Ø 7,8 mm, toisella puolella painatus Z1.

300 mg: valkoinen tai vaalea, jakourteinen tabletti, Ø 11 mm, toisella puolella koodi Z3.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Kihti.

Kalsiumoksalaattia tai kalsiumfosfaattia sisältävien virtsakivien ennaltaehkäisy ja hoito potilasryhmässä, jolla esiintyy hyperurikemiaa ja/tai hyperurikosuria.

4.2. Annostus ja antotapa

Annostus

Zyloric voi hoidon alussa, seerumin ja kudosten välisen virtsahappotasapainon muuttuessa, aiheuttaa akuutteja kihtikohtauksia. Tämän estämiseksi suositellaan profylaktisesti jotain tehokasta anti-inflammatorista lääkettä noin kuukauden ajan. Kihtikohtauksia voi myös aiheutua lopetettaessa urikosuurin lääkitys äkillisesti. Siirryttäessä Zyloric-hoitoon on aikaisempaa urikosuurista hoitoa jatkettava puolella annoksella kahden viikon ajan. Yhdistelmähoito ei kuitenkaan ole kontraindisoitu, ja tietyillä potilailla se voi tarjota optimaalisen mahdollisuuden seerumin virtsahappopitoisuuden hallintaan.

Aikuiset

Allopurinoli tulee antaa pieninä annoksina, esim. 100 mg/vrk haittavaikutusriskin alentamiseksi ja nostaa vain, jos seerumin uraattivaste on epätydyttävä. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos munuaisten toiminta on heikko (ks. kohta 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* ja kohta 4.4).

Seuraavat annostusohjeet ovat suositeltavia:

Lievisissä tapauksissa 100–200 mg, keskivaikeissa 300–600 mg päivässä. Vaikeissa tapauksissa voidaan tarvita 700–900 mg /vrk. Tämä vastaa, tapauksen vaikeusasteesta riippuen, 2–10 mg/kg/vrk.

Pediatriset potilaat

Alle 15-vuotiaille lapsille: 10 - 20 mg/kg tai 100 - 400 mg vrk:ssa. Käyttö lapsilla on harvoin indikoitua, paitsi maligneissa tiloissa (erityisesti leukemiassa) ja tietyissä entsyymihäiriötiloissa kuten Lesch-Nyhan syndroomassa.

Normaali seerumin virtsahappotasoa saavutetaan tavallisesti 1 - 3 viikossa.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla on käytettävä pienintä annosta, joka ylläpitää normaalia uraattipitoisuutta seerumissa ja virtsassa. Erityisesti on huomioitava ohjeet, jotka mainitaan kohdissa kohta 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* ja kohta 4.4.

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Koska allopurinoli ja sen metaboliitit erittyvät munuaisten kautta, saattaa munuaisten vajaatoiminta johtaa lääkkeen ja/tai sen metaboliittien kumuloitumiseen ja siihen liittyvään puoliintumisaajan pienenemiseen. Sen vuoksi Zyloricin annostusta on näissä tapauksissa pienennettävä. Zyloric-hoito tulisi aloittaa annoksella, joka on korkeintaan 100 mg vuorokaudessa. Annosta tulee nostaa vain, jos vaikutus virtsan ja/tai seerumin uraattipitoisuuksiin ei ole tyydyttävä. Jos munuaisten vajaatoiminta on huomattavaa, voi olla tarpeen antaa vähemmän kuin 100 mg päivässä tai pidentää annosteluväliä, ts. antaa 100 mg:n annos vuorokautta pidemmin välein.

Kreatiniinipuhdistumaan perustuva annosteluasteikko ei ole perusteltu, koska alhaisia puhdistumaarvoja ei pystytä mittaamaan tarkasti.

Jos on mahdollista seurata plasman oksipurinolinipitoisuuksia, tämä pitäisi pyrkiä saamaan tasolle, joka on alle 100 $\mu\text{mol/l}$ (15,2 $\mu\text{g/ml}$).

Dialyysipotilaat

Allopurinoli ja sen metaboliitit poistuvat munuaisdialyysissa elimistöstä.

Jos dialyysia tarvitaan kaksi tai kolme kertaa viikossa, on syytä harkita vaihtoehtoista annostelua: 300–400 mg Zyloricia heti jokaisen dialyysin jälkeen ja väliaikoina ei lainkaan lääkitystä.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Zyloric-annosta on pienennettävä potilaille, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Maksan toiminta on syytä tutkia ajoittain hoidon alussa.

Neoplasian, Lesch-Nyhanin syndrooman ja muiden sellaisten tilojen hoito, joissa on voimakas uraattituotanto

On suositeltavaa korjata hyperurikemia ja/tai hyperurikosuria Zyloricilla ennen sytostaattihoidon aloittamista. On tärkeää varmistaa riittävä nesteytys optimaalisen diureesin ylläpitämiseksi sekä pyrkiä alkalisoimaan virtsa uraattien/virtsahapon liukenevuuden parantamiseksi.

Zyloricin annostus tulisi olla alhaisen normaaliannostuksen mukainen. Jos nefropatia tai muu patologinen syy on heikentänyt munuaisten toimintaa, tulee noudattaa kohdan ks. kohta 4.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt* "" ohjeita. Näillä toimenpiteillä voidaan vähentää mahdollisuutta, että ksantiinin ja/tai oksipurinolin hajaantuminen vaikeuttaa kliinistä tilaa. Ks. myös Yhteisvaikutukset ja Haittavaikutukset.

Seuranta

Annosta tulee säätää seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatin/virtsahapon tasoja sopivin väliajoin.

Antotapa

On suositeltavaa ottaa Zyloric vesilasillisen kanssa ja aterian jälkeen ruoansulatusvaivojen välttämiseksi. Mikäli päivittäinen annos on suurempi kuin 300 mg ja ruoansulatusvaivoja esiintyy, annoksen jakaminen saattaa olla tarpeen. Normaalit seerumin virtsahappotasot saavutetaan tyypillisesti 1–3 viikossa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys allopurinolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkeyliherkkyysreaktiot, Stevens-Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN).

Zyloric-hoito on lopetettava välittömästi, jos potilas saa ihottuman tai jonkin muun yliherkkyyteen viittaavan oireen, koska hoidon jatkaminen voisi aiheuttaa vakavampia yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien Stevens Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi) (ks. kohta 4.8 "Iho- ja yliherkkyysreaktiot").

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monilla eri tavoilla, mukaan lukien täpläinen tai näppyläinen ihottuma, lääkeaineeseen liittyvä eosinofiilinen ihottuma systeemioireineen (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.

HLA-B*58:01-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 yliherkkysoireyhtymän tai SJS/TEN:n varalta ja potilaalle on kerrottava tarpeesta lopettaa hoito välittömästi, jos joitakin oireita ilmaantuu.

Allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi, koska tämä voisi aiheuttaa uusia kohtauksia.

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla tulee käyttää pienempiä annoksia. Potilailla, joiden hypertensiota tai sydämen vajaatoimintaa hoidetaan esimerkiksi diureeteilla tai ACE-inhibiittoreilla, saattaa olla jonkin verran samanaikaista munuaistoiminnan heikkoutta ja allopurinolia on käytettävä varoen tässä ryhmässä.

Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan ja samanaikaiseen diureettien, erityisesti tiatsidien, käyttöön on liittynyt suurentunut allopurinolin indusoiman SJS-/TEN-oireyhtymän ja muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski.

Oireeton hyperurikemia

Oireeton hyperurikemia *sinänsä* ei yleensä ole allopurinolin käytön indikaatio. Taustalla olevan syyn hoitaminen neste- ja ruokavaliomuutosten avulla saattaa korjata tilan.

Akuutit kihtikohtaukset

Allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa ennen kuin akuutti kihtikohtaus on mennyt kokonaan ohi, koska tämä voisi aiheuttaa uusia kohtauksia.

Kihtipotilaiden ei tulisi käyttää kuumeeseen tai särkyyn asetyylisalisyylihappoa sisältäviä lääkkeitä.

Allopurinolihoitoon alkuvaiheessa, samoin kuin hoidettaessa urikosuurisilla aineilla, voi kehittyä akuutti kihtiartriittikohtaus. Siksi on suositeltavaa antaa muutaman kuukauden kestävä profylaksia sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä tai kolkisiinilla. Kirjallisuudesta löytyy tarkemmat tiedot asianmukaisesta annostuksesta sekä varoimet ja varoitukset.

Jos allopurinolia saavalle potilaalle kehittyä akuutti kohtaus, hoitoa tulisi jatkaa samalla annoksella ja akuutti kohtaus hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä.

Ksantiinin kertyminen

Tilanteissa, joissa uraatin muodostumisnopeus on kasvanut paljon (esim. pahanlaatuinen sairaus ja sen hoito, Lesch-Nyhan-oireyhtymä), ksantiinin absoluuttinen pitoisuus virtsassa voi harvinaisissa tapauksissa nousta niin korkealle, että sitä kertyy virtsateihin. Tämä riski voidaan minimoida riittävällä nesteytyksellä, jolloin virtsa laimenee optimaalisesti.

Virtsahappo-munuaiskivien impaktio

Riittävä hoito allopurinolilla johtaa suurten virtsahappo-munuaisallaskivien liukenemiseen, jolloin niiden osia voi mahdollisesti pakkautua virtsaputkeen.

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.

Laktoosi

Tämä lääke sisältää laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinaisia perinnöllisiä ongelmia galaktoosi-intoleranssin, Lapp-laktaasin puutoksen tai glukooši-galaktoosin imeytymishäiriön kanssa, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

Atsatiopriini metaboloituu 6-merkaptopuriiniksi, joka inaktivoituu ksantiinioksidaasin vaikutuksesta. Allopurinoli voimistaa merkaptopuriinin ja atsatiopriinin (Imurel) vaikutusta. Jos näitä annetaan samanaikaisesti allopurinolin kanssa, on sekä merkaptopuriiniannoksen että atsatiopriiniannoksen oltava vain 25 % tavallisesta.

Kumariini-antikoagulantit

On raportoitu allopurinolin pidentävän erään antikoagulantin, varfariinin ja dikumarolin puoliintumisaikaa. Ilmiön klinistä merkitysvyyttä ei ole vielä selvitetty, mutta asia tulee pitää mielessä antikoagulanttihoidon tullessa kysymykseen samanaikaisesti Zyloricin kanssa. Siksi kaikkia antikoagulanttien käyttäjiä tulee seurata tiiviisti.

Vidarabiini (Adeniini-arabinosidi)

Allopurinoli pidentää vidarabiinin puoliintumisaikaa. Jos näitä kahta valmistetta käytetään samanaikaisesti, vaaditaan erityistä seuranta mahdollisten toksisten vaikutusten huomaamiseksi.

Salisylaattit ja urikosuuriset aineet

Oksipurinoli, allopurinolin tärkein metaboliitti ja itsessään terapeuttinen aine, erittyy munuaisten kautta samaa reittiä kuin uraatti. Urikosuurisesti vaikuttavat lääkkeet, kuten probenesidi tai suuret annokset salisylaatteja voivat nopeuttaa oksipurinolin erittymistä. Tämä voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta, mutta tämän merkitys on arvioitava tapauskohtaisesti.

Klooripropamidi

Jos allopurinolia annetaan samanaikaisesti klooripropamidin kanssa potilaille, joilla on munuaisten toiminnanvajausta, seurauksena saattaa olla pidentynyt hypoglykeeminen vaikutus, koska allopurinoli ja klooripropamidi saattavat kilpailla erittymisestä munuaistubuluksissa.

Fenytoiini

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

Siklosporiini

Siklosporiinin pitoisuudet plasmassa saattavat kohota, jos sitä käytetään samanaikaisesti allopurinolin kanssa. Siklosporiinitoksisuuden lisääntymisen mahdollisuus on sen vuoksi huomiotava, jos lääkkeitä annetaan samanaikaisesti.

Teofylliini

On raportoitu teofylliinin metabolian estymistä. Interaktion mekanismina saattaa olla se, että ksantiidioksidaasilla on merkitystä teofylliinin biotransformaatioissa. Teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata potilailla, jotka aloittavat allopurinolihoiton, tai joilla annosta nostetaan.

Ampisilliini/amoksisilliini

Ampisilliinin tai amoksisilliinin antaminen allopurinolia saaville potilaille lisää ihottuman vaaraa. Raportoidun yhteyden syytä ei ole vahvistettu. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolia saavilla potilailla käytetään ampisilliinin tai amoksisilliinin vaihtoehtoa, jos se on 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.

Didanosiiini

Didanosiiinia saavilla terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla plasman didanosiiini-Cmax -arvo ja AUC-arvo noin kaksinkertaistuivat, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg vuorokaudessa) ilman, että tällä oli vaikutusta puoliintumisaikaan. Tästä syystä didanosiiiniannosta voi olla tarpeen pienentää, kun sitä käytetään samanaikaisesti allopurinolin kanssa.

Diureetit

Yhteisvaikutuksesta allopurinolin ja furosemidin kanssa, joka aiheuttaa seerumin uraatin ja plasman oksipurinolin pitoisuuden nousun, on raportoitu.

Lisääntyneestä yliherkkyyseriskistä on raportoitu, kun allopurinolia on annettu diureettien, erityisesti tiatsidien kanssa erityisesti heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

Angiotensiiniä konvertoivan entsyymin (ACE) estäjät

Lisääntyneestä yliherkkyydestä on raportoitu, kun allopurinolia on annettu ACE-estäjien kanssa erityisesti munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä.

Alumiinihydroksidi

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

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Zyloricin turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävä näyttöä, vaikka sitä onkin käytetty laajalti useiden vuosien ajan ilman selviä haitallisia seuraamuksia (ks. Kohta 5.3). Zyloricia tulee käyttää raskauden aikana vain silloin, kun ei ole turvallisempia vaihtoehtoja ja kun tauti itsessään aiheuttaa äidille tai lapselle riskin.

Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Neljä tuntia yhden 300 mg allopurinoliannoksen nauttimisesta äidinmaidosta mitattiin oksipurinolia 126 mikromo/l, allopurinolia 4,4 mikromo/l ja allopurinoliribosidia 5,6 mikromo/l. Ei ole tietoa siitä, mitä nämä metaboliitit vaikuttavat lapseen. Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole saatavilla.

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 ovat jokseenkin varmoja siitä, että allopurinoli ei heikennä heidän suorituskykyään.

4.8. Haittavaikutukset

Tälle valmisteelle ei ole nykyaikaista dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten yleisyys voidaan arvioida. Haittavaikutusten esiintyvyys saattaa vaihdella sen mukaan, miten suuri annos on ja annetaanko lääkeainetta samanaikaisesti muiden lääkeaineiden kanssa.

Alla esitetyt yleisyydet ovat arvioita: Useimmille haittavaikutuksille ei ole saatavilla sopivaa tietoa esiintyvyyden laskemiseksi. Markkinoille tulon jälkeisen seurannan mukaan haittavaikutusten on arvioitu olevan hyvin harvinaisia tai harvinaisia.

Haittavaikutusten yleisyys esitetään seuraavan luokituksen mukaisesti

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| hyvin yleinen | $\geq 1/10$ |
| yleinen | $\geq 1/100$ and $< 1/10$ |
| melko harvinainen | $\geq 1/1000$, $< 1/100$ |
| harvinainen | $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ |
| hyvin harvinainen | $< 1/10000$ |

Haittavaikutukset allopurinolin käytön yhteydessä ovat harvinaisia kaiken kaikkiaan ja luonteeltaan enimmäkseen lieviä. Esiintyvyys on korkeampi potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toiminnan häiriöitä.

Haittavaikutustaulukko

| Systeeminen elinluokka | Yleisyys | Haittavaikutus |
|---|-------------------|--|
| Infektiot | Hyvin harvinainen | Furunkkeli |
| Veri ja imukudos | Hyvin harvinainen | Agranulosytoosi ¹ Aplastinen anemia ¹ Thrombositopenia ¹ |
| Immuunijärjestelmä | Melko harvinainen | Yliherkkyys ² |
| | Hyvin harvinainen | Angioimmunoblastinen T-solulymfooma ³ Anafylaktinen reaktio |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyvin harvinainen | Diabetes mellitus Hyperlipidemia |
| Psyykkiset häiriöt | Hyvin harvinainen | Depressio |
| Hermosto | Hyvin harvinainen | Kooma Paralyysi Ataksia Perifeerinen neuropatia Parestesia Unettomuus Päänsärky Dysgeusia |
| Silmät | Hyvin harvinainen | Kaihi Näön heikentyminen Makulopatia |
| Kuulo ja tasapainoelin | Hyvin harvinainen | Vertigo |
| Sydän | Hyvin harvinainen | Angina pectoris Bradykardia |
| Verisuonisto | Hyvin harvinainen | Hypertensio |
| Ruoansulatuselimistö | Melko harvinainen | Pahoinvointi ⁴ Oksentelu ⁴ |
| | Hyvin harvinainen | Hematemeesi Steatorrea Stomatiitti Suolen toiminnan muutos |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Epänormaalit maksakokeiden tulokset ⁵ |
| | Harvinainen | Hepatiitti (ml. maksannekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵ |
| Iho ja ihonalainen kudος | Yleinen | Ihottuma |
| | Harvinainen | Stevens-Johnsonin syndrooma/toksinen epidermaalinen nekrolyysi ⁶ |
| | Hyvin harvinainen | Angioedeema ⁷ Erythema fixum Lääkkeen aiheuttama alopekia Hiusten värimuutokset |
| Munuaiset ja virtsatiet | Hyvin harvinainen | Hematuria, Atsotemia |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Hyvin harvinainen | Miehen hedelmättömyys Erektiohäiriö Gynekomastia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Hyvin harvinainen | Edeema Pahoinvointi Astenia Pyreksia ⁸ |
| Tutkimukset | Yleinen | 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. Viivästyneeseen monielinyliherkkyysreaktioon (yliherkkyyssyndrooma tai DRESS) liittyy eri yhdistelminä kuumetta, ihottumaa, verisuonitulehdus, imusolmukesairaus, valemfooma, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, suurentunut perna ja maksa, poikkeavat maksa-arvot ja sappiteiden häviäminen (maksansisäisten sappitiehyiden tuhoutuminen ja häviäminen). Myös muut elimet voivat vahingoittua (esim. maksa, keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihas ja paksusuoli). Jos näitä reaktioita esiintyy, milloin tahansa hoidon aikana, Zyloric käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi. Sitä ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joilla on yliherkkyys-oireyhtymä ja SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä yliherkkyys-ihereaktioiden hoitamisessa. Kun yleistyneitä yliherkkyysreaktioita on esiintynyt, mukana on ollut yleensä munuais- ja/tai maksahäiriöitä erityisesti silloin, kun seuraus on ollut fataali.
3. Angioimmunoblastista T-solulymfomaa on kuvattu hyvin harvoin yleistyneen lymfadenopatian biopsian jälkeen. Se näyttää olevan palautuva Zyloricin käytön lopetuksen jälkeen.
4. Mahdollinen pahoinvointi ja oksentelu voidaan estää ottamalla Zyloric aterian jälkeen.
5. Maksan toimintahäiriöstä on raportoitu ilman erityistä näyttöä yleistyneemmästä yliherkkyyydestä.
6. Ihoreaktiot ovat yleisimpiä haittavaikutuksia, ja niitä saattaa esiintyä missä tahansa hoidon vaiheessa. Niitä ovat kutina, makulopapulaarinen ihottuma ja joskus hilseily tai purppura ja harvoin Stevens-Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (SJS)/TEN). Jos näitä oireita esiintyy, allopurinoli-hoito pitää keskeyttää **heti**. SJS- ja TEN-riski tai muiden vakavien yliherkkyysreaktioiden riski on suurimmillaan ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Parhaat tulokset tällaisten reaktioiden hoidossa saavutetaan, kun ne diagnosoidaan varhaisessa vaiheessa ja epäillyn lääkkeen käyttö lopetetaan heti. Kun lievä reaktio on mennyt ohi, allopurinoli-hoitoa voidaan aloittaa uudelleen pienellä annoksella niin haluttaessa (esim. 50 mg/vrk) ja suurentaa annosta vähitellen. HLA-B*5801-alleelin on osoitettu olevan yhteydessä allopurinolin liittyvän yliherkkyysoireyhtymän ja SJS/TEN-oireyhtymien kehittymisriskiin. Genotyypityksen käyttöä toimivana seulontamenetelmänä allopurinolihoitopäätösten tukena ei ole selvitetty. Jos ihottumaa tulee uudelleen, Zyloric-hoito on lopetettava pysyvästi, koska hoidon jatkaminen voisi aiheuttaa vakavampia yliherkkyysreaktioita. Jos SJS-/TEN-oireyhtymiä tai muita yliherkkyysreaktioita ei voida sulkea pois, allopurinolia EI SAA aloittaa uudelleen vakavan tai jopa fatalin reaction mahdollisuuden takia. SJS/TEN-oireyhtymien tai muiden yliherkkyysreaktioiden kliininen diagnoosi on päätöksenteon perusta.
7. Angioedeema joko liittyneenä yleistyneeseen allopurinolin indusoimaan yliherkkyysreaktioon tai ilman sitä.
8. Kuume joko yksinään tai osana yleistyneempää allopurinolin indusoimaa yliherkkyysreaktiota.
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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9. Yliannostus

Oireet ja löydökset

On raportoitu, että potilas on saanut jopa 22,5 g allopurinolia ilman haittavaikutuksia. Oireita, kuten pahoinvointi ja oksentelu, ripuli ja huimaus, on raportoitu potilaalla, joka sai 20 g allopurinolia. Toipuminen tapahtui tavanomaisten tukitoimien avulla.

Hoito:

Suuren allopurinolimäärän imeytyminen elimistöön voi johtaa huomattavaan ksantiinioksideaasiaktiiviteetin estymiseen. Tällä ei pitäisi olla haitallisia vaikutuksia, ellei potilas nauti samanaikaisesti 6- merkaptopuriinia ja/tai atsatiopriinia.

Riittävä nesteytys diureesin ylläpitämiseksi mahdollistaa allopurinolin ja sen metaboliittien erittymisen. Tarvittaessa voidaan käyttää dialyysia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsahapon muodostumista estävät valmisteet. **ATC-koodi:** M04AA01

Vaikutusmekanismi

Ksantiinioksideaasientsyymi katalysoi hypoksantiinin muuttumista ksantiiniksi ja ksantiinin virtsahapoksi. Allopurinoli estää ksantiinioksideaasientsyymiä ja alentaa virtsahappotasoa vähentämällä uraatinmuodostusta. Allopurinoli alentaa siten seerumin virtsahappotasoa, edistää kudoksissa olevien virtsahappokertymien mobilisoitumista, vähentää virtsassa olevia uraatin hajoamistuotteita ja estää uraattikivien ja -hiekan muodostumista virtsaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Puriinin katabolian lisäksi joillakin mutta ei kaikilla hyperurikemiapotilailla *de novo* puriinin biosynteesi vaimenee hypoksantiini-guaaniini-fosforibosyyliitransferaasin feedback-inhibition kautta,

5.2. Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Allopurinoli on suun kautta otettuna aktiivista ja se imeytyy nopeasti maha-suolikanavan yläosasta. Allopurinolia on mitattu verestä 30 – 60 minuuttia lääkkeen ottamisesta. Hyötyosuus on arvioitu 67 – 90 %:ksi. Huippupitoisuus plasmassa mitataan yleensä noin 1,5 tuntia allopurinolin ottamisesta suun kautta, mutta pitoisuudet laskevat nopeasti niin että 6 tunnin kuluttua sitä tuskin pystytään mittaamaan. Oksipurinolin huippupitoisuus plasmassa mitataan yleensä 3 – 5 tuntia allopurinolin ottamisesta ja se laskee huomattavasti hitaammin kuin allopurinolin pitoisuus.

Jakautuminen

Allopurinoli sitoutuu plasman proteiineihin vain rajoitetusti eikä sitoutumisen vaihteluiden arvioida vaikuttavan merkittävästi puhdistumaan. Allopurinolin jakautumistilavuus on noin 1,6 l/kg, mikä viittaa

sihen, että se kulkeutuu merkittävästi 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

Allopurinolin päämetaboliitti on oksipurinoli. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat allopurinoli-ribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

Eliminaatio

Noin 20 % niellystä allopurinolista erittyy ulosteisiin. Allopurinolin eliminaatio tapahtuu pääasiassa metaboloitumalla oksipurinoliksi, siten että alle 10% muuttumattomasta lääkkeestä erittyy virtsaan.

Allopurinolin puoliintumisaika plasmassa on noin 0,5–1,5 tuntia.

Oksipurinoli on allopurinolia heikompi ksantiinioksidaasin estäjä, mutta oksipurinolin puoliintumisaika plasmassa on huomattavasti pitempi. Arviot sen puoliintumisajasta vaihtelevat 13 ja 30 tunnin välillä. Tästä johtuu, että yhdellä Zyloric kerta-annoksella estetään ksantiinioksidaasi riittävästi 24 tunnin ajan. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, oksipurinoli kumuloituu vähitellen, kunnes plasmassa saavutetaan oksipurinolin vakaa tila. Potilailla, jotka ottavat 300 mg allopurinolia päivässä, plasman oksipurinolipitoisuudet ovat 5–10 mg/l.

Oksipurinoli erittyy muuttumattomana virtsaan, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä koska se imeytyy takaisin munuaisten tubuluksissa. Eliminaation puoliintumisaika on raportoitu 13,6–29 tunniksi. Näiden arvojen suuri ero johtuu joko eri tutkimustavoista ja/tai potilaiden kreatiinipuhdistuman eroista.

Erityisryhmien potilaat

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistuma on huomattavasti hitaampaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja tästä johtuen heillä on pitkäaikaishoidossa korkeammat lääkepitoisuudet plasmassa.

Potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma oli 10 – 20 ml/min, oksipurinolipitoisuudet olivat noin 30 mg/l pitkäaikaisen allopurinolihoiton jälkeen (annos 300 mg/vrk). Tämä vastaa suunnilleen pitoisuutta, joka saavutettaisiin annoksella 600 mg/vrk potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Tästä syystä Zyloric-annosta on pienennettävä potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Vanhuksat

Farmakokinetiikka vanhuksilla: Allopurinolin kinetiikka ei todennäköisesti ole vanhuksilla erilainen kuin muilla aikuisilla, ellei munuaisten toiminnassa ole häiriötä (ks. kohta 5.2 *Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt*).

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Allopurinoli ei tuota typpiyhdisteitä *in vitro* eikä myöskään vaikuta lymfosyyttien muuntumiseen *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 mutageeninen.

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

Teratogeenisuus

Eräissä tutkimuksissa hiirillä, jotka saivat intraperitoneaalisia annoksia 50 tai 100 mg/kg vuorokaudessa 10. tai 13. tiineyspäivänä, tiineys johti sikiön epämuodostumaan. Samanlaisessa tutkimuksessa rotilla, jotka saivat 120 mg/kg vuorokaudessa tiineyspäivänä 12. Kuitenkaan epämuodostumia ei todettu. Tutkimuksissa, joissa annettiin suuria annoksia allopurinolia (hiirille jopa 100 mg/kg/vrk, rotille jopa 200 mg/kg/vrk ja kaneille jopa 150 mg/kg/vrk) raskauspäivien 8–16 aikana, ei todettu teratogeenisiä vaikutuksia.

In vitro -tutkimus, jossa tutkittiin hiiren sikiön sylkirauhasia viljelemässä embryotoksisuuden toteamiseksi, osoitti, ettei allopurinolin odoteta aiheuttavan embryotoksisuutta aiheuttamatta myös maternaalista toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Laktoosimonohydraatti 50 / 150 mg, maissitärkkelys, povidoni, magnesiumstearaatti

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kesto aika

5 vuotta.

6.4. Säilytys

Huoneenlämmössä (+15 – 25°C).

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

100 mg ja 300 mg: 100 tabletin PVC/Al-läpipainopakkaus.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

100 mg: 4100, 300 mg: 7399

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

100 mg: 21.9.1966/19.4.1999/12.1.2005
300 mg: 20.4.77 / 19.4.99/12.1.2005

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.12.2018