

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Allopurinol Mylan 100 mg tabletit

Allopurinol Mylan 300 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg allopurinolia.

Yksi tabletti sisältää 300 mg allopurinolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi Allopurinol Mylan 100 mg tabletti sisältää 48,2 mg laktoosia.

Yksi Allopurinol Mylan 300 mg tabletti sisältää 145,9 mg laktoosia ja 2,6 mg paraoranssia (E 110).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, kooltaan noin 7,5 mm, pyöreä, kaksoiskupera, päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät 'AL' ja '100' ja niiden välissä jakouurre; toisella puolella ei ole merkintöjä.

300 mg tabletti on persikanvärinen, kooltaan noin 11 mm, pyöreä, kaksoiskupera päällystämätön tabletti, jonka toisella puolella on merkinnät 'AL' ja '300' ja niiden välissä jakouurre; toisella puolella ei ole merkintöjä.

Vaikka tabletissa on jakouurre, tablettia ei saa murtaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allopurinol Mylan on tarkoitettu aikuisille

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

Allopurinol Mylan on tarkoitettu lapsille ja nuorille

- eri syistä johtuvan sekundaarisen hyperurikemian hoitoon
- uraattinefropatian hoitoon leukemiahoitojen aikana
- perinnöllisten entsyymipuutosten, Lesch–Nyhanin oireyhtymän (osittainen tai täydellinen hypoksantiini-guaaniinifosforibosyyliitransferaasin puutos) ja adeniinifosforibosyyliitransferaasin puutoksen hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja 15–18-vuotiaat nuoret

Allopurinol Mylan aloitetaan pienellä annostuksella (esim. 100 mg/vrk) haittavaikutusriskin pienentämiseksi. Annostusta suurennetaan vain, jos seerumin uraattiarvot eivät korjautu tyydyttävästi. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta).

Lievisissä tapauksissa 100–200 mg/vrk, keskivaikeissa tapauksissa 300–600 mg/vrk tai vaikeissa tapauksissa 700–900 mg/vrk.

Allopurinol Mylan -valmisteen kerta-annos saa olla enintään 300 mg. Yli 300 mg:n annokset on jaettava otettavaksi pienempinä annoksina päivän mittaan.

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

Pediatriset potilaat

Allopurinol Mylan 100 mg tabletit: *pediatriset potilaat, joiden paino on \geq 15 kg.*

Allopurinol Mylan 300 mg tabletit: *sisältävät paraoranssia, ei saa antaa lapsille.*

6–15-vuotiaat lapset ja nuoret: 10–20 mg/kg/vrk ja enintään 400 mg/vrk jaettuna kolmeen osaan annokseen.

Allopurinolin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Käyttö lapsille on harvoin aiheellista, paitsi pahanlaatuisten sairauksien, etenkin leukemian, ja tiettyjen entsyymaattisten häiriöiden, esimerkiksi Lesch–Nyhanin oireyhtymän, yhteydessä.

Iäkkäät

Ei erityisiä suosituksia annostuksesta. Iäkkäille potilaille on käytettävä pienintä mahdollista annostusta, jolla saavutetaan tyydyttävä uraattipitoisuuden pieneneminen. Katso annostusta koskevat ohjeet kohdista Munuaisten vajaatoiminta ja Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet sekä kohdasta 4.4.

Akuutit kihtikohtaukset

Allopurinolihoidon alussa saostuneen uraatin mobilisaatio voi pahentaa akuutteja kihtikohtauksia. Allopurinol Mylan -hoitoa ei siksi saa aloittaa akuutin kihtikohtauksen yhteydessä vaan vasta kun kohtaus on rauhoittunut. Aloitettaessa hoito akuutin kihtikohtauksen jälkeen suositellaan kohtauksen pahenemisen välttämiseksi käytettäväksi pientä aloitusannosta (100 mg), jota suurennetaan vähitellen. Lisäksi voidaan käyttää tehokasta anti-inflammatorista lääkettä kuukauden ajan. Jos Allopurinol Mylan -hoitoa saavalle potilaalle kehittyy akuutti kihtikohtaus, hoitoa on jatkettava samalla annostuksella samalla kuin kihtikohtautusta hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä.

Kun allopurinolia käytetään korvaamaan urikosuurisia aineita, kihtikohtausten pahentuminen voidaan välttää lopettamalla urikosuurinen valmiste asteittain noin kuukauden kuluessa siitä, kun Allopurinol Mylan -valmisteen käyttö tavanomaisena annoksena on alkanut.

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinoli ja sen metaboliitit eliminoituvat munuaisteitse, joten heikentynyt munuaisten toiminta voi johtaa allopurinolin ja/tai sen metaboliittien kertymiseen elimistöön ja sitä kautta pidentää puoliintumisaikoja plasmassa. Seuraavia suuntaa-antavia annostusohjeita voidaan käyttää aikuisille:

<u>Kreatiniinipuhdistuma (normaaliarvo 60–120 ml/min)</u>	<u>Annostus munuaisten vajaatoiminnassa</u>
> 20 ml/min	tavanomainen annos
10–20 ml/min	100–200 mg/vrk
< 10 ml/min	100 mg/vrk tai pidemmät antovälit

Jos plasman oksipurinolipitoisuuden seuranta on mahdollista, annosta säädetään siten, että plasman oksipurinolipitoisuudet ovat alle 100 mikromol/litra (15,2 mg/litra).

Munuaisdialyysi

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia.

Neoplasian, Lesch–Nyhanin oireyhtymän ja muiden sellaisten tilojen hoito, joissa on voimakas uraattituotanto

Olemassa oleva hyperurikemia ja/tai hyperurikuria on suositeltavaa korjata Allopurinol Mylan -valmisteella ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. On tärkeää huolehtia riittävästä nesteytyksestä, jotta diureesi pysyisi optimaalisena, ja virtsaa on pyrittävä alkalisoimaan uraatin/virtsahapon liukoisuuden lisäämiseksi. Allopurinolia on käytettävä annossuositusten pienimpinä annoksina.

Jos munuaisten toiminta on heikentynyt uraattinefropatian tai muun patologisen syyn vuoksi, on noudatettava kohdassa ”Munuaisten vajaatoiminta” annettuja ohjeita. Näillä toimenpiteillä voidaan vähentää mahdollisuutta, että ksantiinin ja/tai oksipurinolin kertyminen vaikeuttaa kliinistä tilaa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Seurantaohjeet

Annostusta säädetään seuraamalla seerumin uraattipitoisuuksia ja virtsan uraatti-/virtsahappopitoisuuksia sopivin väliajoin.

Antotapa

Suun kautta.

Ruoansulatusvaivojen välttämiseksi on suositeltavaa ottaa Allopurinol Mylan aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysoireyhtymä, Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

Allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi, jos potilaalle ilmaantuu ihottumaa tai muita yliherkkyyteen viittaavia oireita, koska hoidon jatkaminen voi aiheuttaa vaikeita yliherkkyysreaktioita (mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (josta käytetään myös nimitystä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä eli DRESS) (ks. kohta 4.8, Immuunijärjestelmä ja Iho ja ihonalainen kudos).

Jos ihoreaktio on lievä, allopurinolihoito voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, jota suurennetaan vähitellen. Ihoreaktion uusiutuessa Allopurinol Mylan -hoito on lopetettava pysyvästi.

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monin eri tavoin. Esimerkiksi makulopapulaarista ihottumaa, yliherkkyysoireyhtymää (DRESS) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) / toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) voi esiintyä. Tällaiset reaktiot ovat kliinisiä diagnooseja, ja päätöksenteko perustuu edelleen niiden kliiniseen esiintymismuotoon. Jos tällaisia reaktioita havaitaan milloin tahansa hoidon aikana, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi.

Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaille, joilla on 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, thaimaalasta 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, thaimaalasta tai korealaista syntyperää), allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita hyväksyttävää hoitovaihtoehtoja ei ole ja siitä saatavien hyötyjen odotetaan ylittävän riskit. Potilasta on seurattava erityisen tarkasti yliherkkyysoireyhtymän tai SJS:n/TEN:in 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.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille on käytettävä tavanomaista pienempiä annoksia.

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, on kumulatiivinen riski (ks. kohta 4.2).

Potilailla, joiden hypertensiota tai sydämen vajaatoimintaa hoidetaan esimerkiksi diureeteilla tai ACE:n estäjillä, saattaa olla samanaikainen munuaisten vajaatoiminta, joten allopurinolin käytössä näille potilaille on syytä varovaisuuteen.

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

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

Allopurinolin käytön yhteydessä on hyvin harvoin raportoitu aplastista anemiaa, joka on johtanut kuolemaan. Munuaisten vajaatoiminta voi olla riskitekijä, ja tämä on otettava huomioon annostuksessa (ks. kohta 4.2). Jos ilmenee verimuutosten oireita tai löydöksiä, allopurinolin käytön lopettamista on harkittava.

Akuutit kihtikohtaukset

Allopurinolihoitoa alussa saostuneen uraatin mobilisaatio voi pahentaa akuutteja kihtikohtauksia. Allopurinol Mylan -hoitoa ei siksi saa aloittaa akuutin kihtikohtauksen yhteydessä vaan vasta kun kihtikohtaus on mennyt ohi.

Kuten muitakin urikosuurisia aineita käytettäessä, allopurinolihoitoa alkuvaiheissa saattaa kehittyä akuutti kihtikohtaus. Siksi on hyvä käyttää sopivaa anti-inflammatorista lääkettä tai kolkisiinia estohoitona muutaman kuukauden ajan. Sopivaa annostusta, varotoimia ja varoituksia koskevat tiedot on selvitettävä kirjallisuudesta.

Jos allopurinolihoitoa käyttävälle potilaalle kehittyy akuutti kohtaus, hoitoa jatketaan samalla annostuksella ja akuutti kohtaus hoidetaan sopivalla anti-inflammatorisella lääkkeellä.

Ksantiinin saostuminen

Tilanteissa, joissa uraatin kokonaismäärä elimistössä suurenee huomattavasti (esim. pahanlaatuisen sairauden hoidon tai Lesch–Nyhanin oireyhtymän yhteydessä), uraatinmuodostuksen vähenemiseen allopurinolihoitoon aikana liittyy ksantiinin ja hypoksantiinin fraktioiden suhteellinen suureneminen. Tällaisissa tilanteissa absoluuttinen ksantiinipitoisuus voi harvinaisissa tapauksissa suurentua niin, että virtsateihin muodostuu ksantiinikertymiä. Riskiä voidaan pienentää riittäväällä nesteytyksellä. Virtsan alkalisointi on erittäin tärkeää uraattikivien hoidossa, mutta ei yhtä tärkeää ksantiinikivien hoidossa. Allopurinolihoitoa saavien potilaiden lihaskudoksista on löydetty ksantiinikiteitä, mutta tämän löydöksen kliinistä merkitystä pidetään vähäisenä.

Kilpirauhassairaudet

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

Munuaisten virtsahappokivet

Riittävä allopurinolihoito johtaa suurten munuaisaltaan virtsahappokivien liukenemiseen, jolloin ne voivat joskus harvoin kiilautua virtsanjohtimeen

Allopurinol Mylan sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Allopurinol Mylan 300 mg tabletit sisältävät myös paraoranssia (atsoväriainetta), joka saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ampisilliini/amoksisilliini

Ittöman on ilmoitettu olleen yleisempää potilailla, jotka käyttivät ampisilliinia tai amoksisilliinia samanaikaisesti allopurinolin kanssa, kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet näitä lääkkeitä samanaikaisesti. Ilmoitetun yhteyden syytä ei ole osoitettu. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolihoitoa saaville potilaille valitaan mahdollisuuksien mukaan jokin muu lääke ampisilliinin tai amoksisilliinin sijasta.

Atsatiopriini

Allopurinoli voi todennäköisesti lisätä atsatiopriinin vaikutusta estämällä sen metaboliaa. Jos atsatiopriinia ja allopurinolia on käytettävä samanaikaisesti, solunsalpaajan annosta on pienennettävä noin neljäsosaan tavanomaisesta annoksesta.

Merkaptopuriini

Allopurinoli voi lisätä merkaptopuriinin vaikutusta estämällä sen ksantiinioksidaasivälitteistä metaboliaa. Jos tätä lääkevalmistetta on käytettävä samanaikaisesti merkaptopuriinin kanssa, solunsalpaajan annosta on pienennettävä noin neljäsosaan tavanomaisesta annoksesta.

Vidarabiini (adeniinarabinosidi)

Saadut raportit viittaavat siihen, että allopurinolin ja vidarabiinin samanaikainen käyttö voi lisätä vidarabiinin toksisia vaikutuksia.

Klooripropamidi

Jos allopurinolia käytetään samanaikaisesti klooripropamidin kanssa ja potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, hypoglykeeminen vaikutus saattaa pitkittyä, sillä allopurinoli ja klooripropamidi saattavat kilpailla erittymisreitistä munuaistiehyissä.

Siklosporiini

Saadut raportit viittaavat siihen, että siklosporiinin pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua samanaikaisen allopurinolihoidon yhteydessä. Siklosporiinitoksisuuden mahdollinen suureneminen on otettava huomioon näiden lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä.

Sytostaatit

Kun allopurinolia annetaan samanaikaisesti sytostaattien kanssa (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyylihalogenidi) veridyskrasioita esiintyy yleisemmin kuin silloin, jos näitä aktiivisia aineita annettaisiin yksinään. Siksi tällaisille potilaille on tehtävä säännöllisin väliajoin verisolujen määrän tarkistus.

Teofylliini

Allopurinolin suuret vuorokausiannokset (esim. 600 mg) vähentävät teofylliinin puhdistumaa, joten teofylliinipitoisuuksia on syytä seurata.

Salisylaatit ja urikosuuriset aineet

Virtsahapon eritystä lisäävät aineet kuten probenesidi ja suuret salisylaattiannokset voivat lisätä oksipurinolin, allopurinolin aktiivisen metaboliitin, erittymistä, mikä puolestaan voi heikentää allopurinolin terapeuttista vaikutusta. Ilmiön merkitys on arvioitava tapauskohtaisesti.

Fenytoiini

Allopurinoli saattaa estää fenytoiinin metaboliaa maksassa.

Kumariiniantikoagulantit

Varfariinin ja muiden kumariiniantikoagulanttien tehon voimistumista on raportoitu harvoin samanaikaisen allopurinolin käytön yhteydessä. Näin ollen antikoagulanttihoitoa saavia potilaita on seurattava tarkkaan.

Didanosiini

Didanosiinia käyttäneillä terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla didanosiin plasman C_{max} - ja AUC-arvot suurenevät noin kaksinkertaisiksi, kun samanaikaisesti annettiin allopurinolia (300 mg/vrk). Terminaalinen puoliintumisaika ei muuttunut. Didanosiiannioksen pienentämistä on harkittava samanaikaisen allopurinolihoidon yhteydessä.

Diureetit

Allopurinolin ja furosemidin välillä on raportoitu yhteisvaikutuksesta, joka aiheuttaa seerumin uraatin ja plasman oksipurinolin pitoisuuksien suurenemisen. Yliherkkyyseriskin suurenemista on raportoitu, kun allopurinolia on annettu diureettien (erityisesti tiatsidien) kanssa, etenkin heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

Angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät:

Yliherkkyyseriskin suurenemista on raportoitu, kun allopurinolia on annettu ACE:n estäjien kanssa, etenkin heikentyneen munuaistoiminnan yhteydessä.

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

Hedelmällisyys

Allopurinolin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja allopurinolin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi.

Allopurinolia saa käyttää raskauden aikana vain, jos käytettävissä ei ole turvallisempaa vaihtoehtoa ja jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin riskit.

Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät äidinmaitoon. Allopurinolin tai sen metaboliittien vaikutuksista rintaruokittuun lapseen ei ole tietoja.

Allopurinolia ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko allopurinolihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Allopurinolihoidon aikana voi ilmetä uneliaisuutta, huimausta ja ataksiaa. Tämä on otettava huomioon erityistä valppautta vaativissa tilanteissa, esimerkiksi autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Tälle tuotteelle ei ole nykyaikaista kliinistä dokumentaatiota, jonka perusteella haittavaikutusten yleisyydet voitaisiin määrittää. Haittavaikutusten esiintyvyys on pitkälti riippuvainen annoksesta, ja riski on suurempi potilailla, joilla on munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöitä.

Seuraavassa taulukossa esitetyt haittavaikutusten yleisyyden luokat ovat arvioita. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmittäin ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	hyvin harvinainen	furunkkeli
Veri ja imukudos	hyvin harvinainen	agranulosytoosi ¹ aplastinen anemia ¹ trombosytopenia ¹ leukopenia leukosytoosi eosinofilia
Immuunijärjestelmä	melko harvinainen	yliherkkyys ²
	harvinainen	yliherkkyysoireyhtymä ⁵
	hyvin harvinainen	angioimmunoblastinen T-solulymfooma ⁴ anafylaktinen sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	hyvin harvinainen	diabetes mellitus hyperlipidemia
Psyykkiset häiriöt	hyvin harvinainen	masennus
Hermosto	hyvin harvinainen	kooma halvaus ataksia perifeerinen neuropatia parestesiat perifeerinen neuriitti uneliaisuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
		päänsärky makuaisin häiriöt kouristuskohtaukset
Silmät	hyvin harvinainen	kaihi näkökyvyn heikkeneminen makulopatia
Kuulo ja tasapainoelin	hyvin harvinainen	kiertohuimaus
Sydän	hyvin harvinainen	angina pectoris bradykardia
Verisuonisto	hyvin harvinainen	hypertensio vaskuliitti
Ruoansulatuselimistö	melko harvinainen	oksentelu pahoinvointi ripuli
	hyvin harvinainen	verioksennus rasvaripuli suutulehdus suolen toiminnan muutokset
Maksa ja sappi	melko harvinainen	Poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa ⁵
	harvinainen	hepatiitti (myös maksannekroosi ja granulomatoottinen hepatiitti) ⁵
Iho ja ihonalainen kudos	yleinen	Ihottuma
	harvinainen	Granulomatoottiset tai makulopapulaariset muutokset, kutina, punoitus, ihon hilseily Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi Lyellin oireyhtymä. erythema multiforme
	hyvin harvinainen	angioedeema ⁶ lääkeainehottuma hiustenlähtö hiusten värinmuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos	hyvin harvinainen	lihaskipu nivelsärky
Munuaiset ja virtsatiet	hyvin harvinainen	hematuria atsotemia interstitiaalinen nefriitti ksantiinikivet munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	hyvin harvinainen	miehen hedelmättömyys erektiohäiriö gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	hyvin harvinainen	edeema huonovointisuus voimattomuus kuume ⁷
Tutkimukset	yleinen	suurentunut veren tyreotropiini ⁸

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. Vakavia yliherkkyysoireyhtiä, mukaan lukien ihoreaktioita, joihin liittyy kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelsärkyä, leukopeniaa ja/tai eosinofiliaa (DRESS), Stevens–Johnsonin oireyhtymää (SJS) ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) esiintyy harvoin (ks. kohta *Iho ja ihonalainen kudokset*). Näihin reaktioihin liittyvä vaskuliitti ja kudostuho voivat ilmetä eri tavoin, kuten maksan ja pernan suurentuneisuutena, hepatiittina, maksan toimintakokeiden poikkeavina tuloksina ja sappitiekatona (maksansisäisten sappiteiden laajeneminen ja katoaminen) ja munuaisten vajaatoimintana tai hyvin harvoin kouristuskohtauksina. Haittavaikutuksia voi ilmetä muissakin elimissä (kuten maksassa, keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa ja paksusuolella). Akuuttia anafylaktista sokkia on raportoitu erittäin harvoin. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, mitä voi tapahtua milloin tahansa hoidon aikana, allopurinolihoito on keskeytettävä välittömästi ja pysyvästi. Allopurinolihoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaille, joilla on yliherkkyysoireyhtymä tai SJS/TEN. Kortikosteroideista voi olla hyötyä ihon yliherkkyysoireyhtiä hoitamisessa. Viivästynyttä usean elimen yliherkkyysoireyhtymää (yliherkkyysoireyhtymä eli DRESS), johon liittyy kuumetta, ihottumaa, vaskuliittia, lymfadenopatiaa, pseudolymfoonia, nivelsärkyä, leukopeniaa, eosinofiliaa, pernan ja maksan suurentuneisuutta, poikkeavia maksan toimintakoe-arvoja ja sappitiekatota (maksansisäisten sappiteiden tuhoutuminen ja häviäminen) voi esiintyä. Oireyhtymä voi vaihdella. Haittavaikutuksia voi ilmetä muissakin elimissä (kuten maksassa, keuhkoissa, munuaisissa, haimassa, sydänlihaksessa ja paksusuolella). Jos tällaisia reaktioita ilmenee milloin tahansa hoidon aikana, allopurinolin käyttö on lopetettava välittömästi ja pysyvästi. Yleistyneiden yliherkkyysoireyhtiä yhteydessä on yleensä esiintynyt munuaisten ja/tai maksan toimintahäiriöitä, etenkin kuolemaan johtaneissa tapauksissa.
3. Yleistynyt yliherkkyysoireyhtymä, mukaan lukien kuume, angioedeema, lymfadenopatia, vaskuliitti, nivelsärky, eosinofilia, ihomuutokset, kuten SJS, TEN sekä munuaisten ja maksan toimintahäiriöt.
4. Angioimmunoblastista T-solulymfoonia on kuvattu hyvin harvoin yleistyneen lymfadenopatian biopsian jälkeen. Se vaikuttaa olevan palautuva allopurinolin lopettamisen jälkeen.
5. Maksan toimintahäiriöitä on raportoitu ilman selvää näyttöä yleistyneemmästä yliherkkyydestä.
6. Angioedeemaa, johon on saattanut liittyä yleistyneen yliherkkyysoireyhtiä oireita ja löydöksiä, on raportoitu.
7. Kuumetta, johon on saattanut liittyä allopurinolin aiheuttaman yleistyneen yliherkkyysoireyhtiä oireita ja löydöksiä, on raportoitu (ks. kohta Immuniijärjestelmä).
8. Suurentuneen tyreotropiiniarvon (TSH) ilmeneminen relevanteissa 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
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Toksisuus

10 g aiheutti aikuisille keskivaikkeen myrkytystilan, kun taas 22,5 g ei aiheuttanut 15-vuotiaalle oireita mahalaukun varhaisen tyhjentämisen jälkeen.

Oireet ja löydökset

Potilaalla, joka oli ottanut 20 g allopurinolia, esiintyi pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja huimausta. Potilas toipui yleisten elintoimintoja tukevien toimenpiteiden jälkeen. Muut mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8. Kiteiden saostuminen virtsateihin on mahdollista.

Hoito

Mahahuuhtelu ja aktiivihyidi, jos tarpeen. Varmista hyvä diureesi. Mahdollisesti virtsan alkalisointi pH-arvoon 7. Oireenmukainen hoito.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virtsahapon muodostumista estävät valmisteet, ATC-koodi: M04AA01

Vaikutusmekanismi

Ksantiinioksidaasientsyymi katalysoi hypoksantiinin muuttumista ksantiiniksi ja ksantiinin muuttumista virtsahapoksi. Allopurinoli estää ksantiinioksidaasientsyymiä ja pienentää uraattipitoisuutta vähentämällä uraatinmuodostusta. Allopurinoli alentaa siten seerumin virtsahappopitoisuutta, edistää uraattisaostumien mobilisaatiota kudoksissa, vähentää uraatin erittymistä virtsaan ja estää uraattikivien ja -hiekan muodostumista virtsaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Puriinikatabolian estymisen lisäksi myös *de novo* -puriinibiosynteesi estyy joillakin potilailla hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyliitransferaasin toiminnan estymisen vuoksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Allopurinoli on suun kautta otettuna aktiivista ja imeytyy nopeasti. Biologisen hyötyosuuden on arvioitu olevan 67–90 %.

Allopurinolin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan yleensä noin 1,5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta. Oksipurinolin huippupitoisuudet saavutetaan 3–5 tunnin kuluttua allopurinolin ottamisesta suun kautta.

Jakautuminen

Allopurinoli sitoutuu vain hyvin vähäisessä määrin plasman proteiineihin, joten vaihtelut proteiineihin sitoutumisessa eivät oletettavasti vaikuta merkittävästi puhdistumaan. Allopurinolin jakautumistilavuus on noin 1,6 l/kg.

Biotransformaatio

Allopurinolin päämetaboliitti on oksipurinoli, joka on myös ksantiinioksidaasin estäjä. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat allopurinoliribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

Eliminaatio

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen. Allopurinoli eliminoituu lähinnä metaboloitumalla ksantiinioksidaasin ja aldehydioksidaasin välityksellä oksipurinoliksi, ja alle 10 % 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 kertana kerran vuorokaudessa. Potilailla, joiden munuaistoiminta on normaalia ja jotka ottavat allopurinolia 300 mg/vrk, plasman oksipurinolipitoisuudet ovat 5–10 mg/l.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistumat pienenevät huomattavasti, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, jolloin plasman lääkepitoisuudet ovat pitkäaikaishoidon aikana tavallista suuremmat. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 10–20 ml/min, plasman oksipurinolipitoisuus oli pitkäaikaisen 300 mg/vrk allopurinolihoitoon jälkeen noin 30 mg/l. Tämä vastaa suunnilleen pitoisuutta, joka saavutettaisiin annoksella 600 mg/vrk potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali. Allopurinoliannosta on siksi pienennettävä, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta.

Iäkkäät

Lääkkeen farmakokinetiikassa ei todennäköisesti tapahdu muita kuin munuaistoiminnan heikkenemisestä johtuvia muutoksia (ks. kohta Munuaisten vajaatoiminta).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Genotoksisuus

Sytogeenisuustutkimukset osoittavat, että allopurinoli ei saa aikaan kromosomimuutoksia ihmisen verisolussa *in vitro* pitoisuuksilla, jotka ovat enintään 100 mikrog/ml, eikä *in vivo* annoksilla, jotka ovat enintään 600 mg/vrk keskimäärin 40 kuukauden ajan.

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

Teratogeenisuus

Tutkimuksessa, jossa hiirille annettiin allopurinolia intraperitoneaalisesti 50–100 mg/kg tiineyden 10. tai 13. päivänä, todettiin sikiömuutoksia.

In vitro -tutkimus, jossa tutkittiin hiiren sikiön sylkirauhasia viljelmässä embryotoksisuuden toteamiseksi, osoitti, ettei allopurinoli oletettavasti aiheuta embryotoksisuutta aiheuttamatta myös maternaalista toksisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Allopurinol Mylan 100 mg tabletit

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Steariinihappo

Allopurinol Mylan 300 mg tabletit

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Natriumtärkkelysglykolaatti

Paraoranssi alumiinilakka (E 110)
Steariinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Allopurinol Mylan 100 mg tablettien pakkauskoot: kartonkikotelossa 20, 50, 60 tai 100 tablettia
PVDC/PVC-alumiinifolio-läpipainopakkauksissa.

Allopurinol Mylan 300 mg tablettien pakkauskoot: kartonkikotelossa 30, 60 tai 100 tablettia
PVDC/PVC-alumiinifolio-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

100 mg: 34065
300 mg: 34066

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 11.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.9.2018