

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletid
Allopurinol Sandoz 300 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 100 mg allopurinooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 35 mg laktoosi (monohüdraadina).

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 300 mg allopurinooli.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 106 mg laktoosi (monohüdraadina).

INN. *Allopurinolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletid:

valge kuni valkjas, poolitusjoonega, lame silindrikujuline tablett, millel on ühel küljel kummalgi pool poolitusjoont pimestrukis "I" ja "56" ja teine külg on sile. Läbimõõt: ligikaudu 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletid:

valge kuni valkjas, poolitusjoonega, lame silindrikujuline tablett, millel on ühel küljel kummalgi pool poolitusjoont pimestrukis "I" ja "57" ja teine külg on sile. Läbimõõt: ligikaudu 11 mm.

Poolitusjoon on ainult poolitamise kergendamiseks, et hõlbustada ravimi allaneelamist, mitte tableti võrdseteks annusteks jagamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

- Hüperurikeemia vormid, mida ei saa ohjata dieediga, sealhulgas erineva põhjusega sekundaarne hüperurikeemia ja hüperurikeemiliste seisundite tüsistused, eriti olemasolev podagraõõlm, uraatidest tingitud nefropaatia ja kusihappe kivide lahustamine ja ennetamine.
- Korduvate segatüüpi kaltsiumoksalaadi kivide ravi kaasuva hüperurikeemia korral, kui vedeliku tarbimine, dieet ja teised meetmed ei ole aidanud.

Lapsed ja noorukid

- Erinevate põhjustega sekundaarne hüperurikeemia.
- Kusihappe nefropaatia leukeemia ravi ajal.
- Pärilikud ensüümpuudulikkuse häired, Leschi-Nyhani sündroom (hüpoksantiini-guaaniini fosforibosüültransferaasi osaline või täielik puudulikkus) ja adeniinfosforibosüültransferaasi puudulikkus.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ravi Allopurinol Sandozega tuleb alustada väikese annusega, s.o 100 mg ööpäevas, et vähendada kõrvaltoimete riski, ning annust tuleb suurendada ainult juhul, kui saavutatav seerumi kusihappesisaldus ei ole rahuldav. Antud ravimit tuleb erilise ettevaatusega kasutada häirunud neerufunktsiooniga patsientidel (vt *Neerukahjustus*).

Soovitavad annustamisskeemid:

100...200 mg ööpäevas kergete haigusseisundite korral,

300...600 mg ööpäevas keskmise raskusega haigusseisundite korral,

700...900 mg ööpäevas raskete haigusseisundite korral.

Kui annust on vaja kohandada vastavalt mg/kg kehakaalu kohta, tuleb kasutada 2...10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Lapsed

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletid

Lapsed kehakaaluga ≥ 15 kg

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletid

Lapsed kehakaaluga ≥ 45 kg

Lapsed vanuses alla 15 eluaasta: 10...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas kuni maksimaalselt 400 mg ööpäevas jagatuna 3 annuseks.

Kasutamine lastel on harva näidustatud, välja arvatud pahaloomuliste seisundite korral (eelkõige leukeemia) ja teatud ensüümihäirete nagu Lesch-Nyhani sündroomi korral.

Eakad

Spetsiifiliste andmete puudumise tõttu tuleb eakatel kasutada väikseimat annust, millega saavutatakse kusihappesisalduse rahuldav vähenemine. Erilist tähelepanu tuleb pöörata nõuannetele lõikudes „*Neerukahjustus*“ ja 4.4.

Neerukahjustus

Kuna allopurinool ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, võib häirunud neerufunktsioon põhjustada ravimpreparaadi ja/või selle metaboliitide peetumist organismis, mille tulemuseks on pikenenud plasma poolväärtusaeg.

Järgnev kava aitab annust kohandada neerukahjustuse korral:

Kreatiini kliirens	Ööpäevane annus
> 20 ml/min	tavaline annus
10...20 ml/min	100...200 mg ööpäevas
< 10 ml/min	100 mg ööpäevas või pikemad annuse intervallid

Raske neerupuudulikkuse korral on soovitatav kasutada alla 100 mg ööpäevas või kasutada ühekordseid 100 mg annuseid pikema intervalliga kui üks ööpäev.

Kui on võimalik jälgida oksüpurinooli sisaldust plasmas, tuleb annust kohandada nii, et oksüpurinooli sisaldus plasmas jääks alla 100 mikromooli/l (15,2 mg/l).

Allopurinool ja selle metaboliidid eemaldatakse organismist neerudialüüsiga. Kui dialüüs on vajalik kaks kuni kolm korda nädalas, tuleb kaaluda alternatiivset annustamisskeemi 300...400 mg Allopurinol Sandozt vahetult pärast iga dialüüsi ja mitte ühtegi annust vahepeal.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel tuleb kasutada vähendatud annuseid. Ravi algstaadiumis on soovitatav teha regulaarselt maksatalitluse analüüse.

Suure uraatide ringlusega seisundite, nt kasvaja ja Lesch-Nyhani sündroomi ravi

Soovitatav on korrigeerida olemasolevat hüperurikeemiat ja/või hüperurikosuuriat Allopurinol Sandozega enne tsütotoksilise ravi alustamist. Oluline on tagada piisav hüdratsioon, et säilitada optimaalne diurees ja püüda uriini alkaliseerida, et suurendada uraatide/kusihappe lahustuvust. Allopurinol Sandoze annus peab olema soovitatud annustamisskeemi väiksemate annuste hulgest.

Kui uraatidest tingitud nefropaatia või muu patoloogia on halvendanud neerufunktsiooni, tuleb järgida lõigus „*Neerukahjustus*“ antud nõuandeid.

Need sammud võivad vähendada kliinilist seisundit komplitseerivate ksantiini ja/või oksüpurinooli ladestumise riski. Vt lõigud 4.5 ja 4.8.

Jälgimise nõuanded

Annust tuleb kohandada seerumi uraadisisalduse ja uriini uraadi-/kusihappesisalduse järgi sobivate ajavahemike järel.

Manustamisviis

Allopurinol Sandozt võetakse suu kaudu üks kord ööpäevas pärast sööki. Kui ööpäevane annus ületab 300 mg ja ilmneb seedetrakti talumatus, tuleks kasutada jagatud annuste raviskeemi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkussündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs

Allopurinooli ülitundlikkusreaktsioonid võivad avalduda mitmel erineval viisil, sealhulgas makulopapuloosse eksanteemina, ülitundlikkussündroomina (tuntud ka kui DRESS) ja Stevensi-Johnsoni sündroomina (SJS)/toksilise epidermaalse nekrolüüsina (TEN).

Need reaktsioonid on kliinilised diagnoosid ja nende kliiniline pilt on aluseks diagnoosi määramisel. Kui sellised reaktsioonid ilmnevad mis tahes hetkel ravi ajal, tuleb ravi allopurinooliga kohe lõpetada. Ülitundlikkussündroomiga ja SJS/TEN-iga patsientidel ei tohi allopurinooli enam kunagi kasutada. Kortikosteroidid võivad soodustada ülitundlikkusega seotud nahareaktsioonide paranemist.

HLA-B*5801 alleel

On näidatud seost HLA-B*5801 alleeli esinemise ja allopurinoolist tingitud ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN tekke vahel. HLA-B*5801 alleeli esinemissagedus erineb suuresti etniliste populatsioonide vahel: esineb kuni 20%-l Hiina Hani populatsioonis, 8...15% Tai populatsioonis, ligikaudu 12%-l Korea populatsioonis ja 1...2%-l Jaapani ja Euroopa päritolu isikutel. HLA-B*5801 sõeluuringut tuleb enne ravi alustamist allopurinooliga kaaluda patsientide alarühmades, kus on teada selle alleeli suur esinemissagedus. Krooniline neeruhaigus nendel patsientidel võib riski täiendavalt

suurendada. Kui HLA-B*5801 genotüübi määramine Hiina Hani, Tai või Korea päritolu inimestel ei ole võimalik, tuleb enne ravi alustamist põhjalikult hinnata ravi kasu, mis ületaks võimalikke suurenenud riske. Teistes patsientide populatsioonides ei ole genotüübi määramist kehtestatud. Kui on teada, et patsient on HLA-B*5801 alleeli kandja (eriti Hiina Hani, Tai või Korea päritolu), siis võib ravi allopurinooliga kasutada vaid juhul, kui ei ole teisi ravivõimalusi ja kui oodatav kasu ületab riskid. Neid patsiente tuleb väga tähelepanelikult jälgida ülitundlikkussündroomi või SJS/TEN-i sümptomite tekke osas ja patsiente tuleb teavitada vajadusest nende nähtude ilmnemisel kohe ravi katkestada.

SJS/TEN võib siiski tekkida olenemata etnilisest päritolust ka patsientidel, kes on HLA-B*5801 suhtes negatiivsed.

Krooniline neerukahjustus

Kroonilist neerukahjustust ja samaaegset diureetikumide, eelkõige tiasiidide kasutamist on seostatud allopurinoolist tingitud SJS-/TEN-i sündroomi ja muude raskete ülitundlikkusreaktsioonide suurenenud riskiga.

Maksa- või neerukahjustus

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada vähendatud annuseid (vt lõik 4.2). Patsientidel, kes saavad hüpertensiooni või südamepuudulikkuse ravi, näiteks diureetikumide või AKE inhibiitoritega, võib kaasneda neerufunktsiooni häire ning allopurinooli tuleb sellisel patsientide rühmal kasutada ettevaatusega.

Asümptomaatilise hüperurikeemia korral ei ole allopurinool üldiselt näidustatud. Vedeliku tarbimise ja toitumise muutmine koos algpõhjuse raviga võib seisukorda parandada.

Ägedad podagrahood

Ravi allopurinooliga ei tohi alustada enne ägeda podagrahoogu täielikku möödumist, kuna vastasel korral võivad vallanduda uued hood.

Ravi Allopurinol Sandozega, nagu kusihaape preparaatidega, võib ravi algusstaadiumis esile kutsuda ägeda podagraartriidi hoo. Seepärast on profülaktikaks soovitatav kasutada vähemalt ühe kuu jooksul sobivat põletikuvastast ainet või kolhitsiini. Tuleb tutvuda kirjanduses toodud vajaliku annuse ja ettevaatusabinõude ning hoiatuste üksikasjadega.

Kui allopurinooli saavatel patsientidel tekivad ägedad haigushood, tuleb ravi jätkata samade annustega ning samal ajal ravida ägedat haigushoogu sobiva põletikuvastase preparaadiga.

Ksantiini ladestumine

Olukorras, kus uraadi moodustumise määr on oluliselt tõusnud (nt pahaloomulise haiguse ja selle ravi korral, Lesch-Nyhani sündroomi korral), võib ksantiini absoluutne kontsentratsioon uriinis harvadel juhtudel suureneda nii palju, et see hakkab kuseteedesse ladestuma. Seda riski saab vähendada piisava hüdratsiooniga, et saavutada optimaalne uriini lahjendamine.

Neerukivide toppamus

Piisav ravi Allopurinol Sandozega soodustab suurte kusihaapest tingitud neeruvaagnakivide lahustumist, mille puhul esineb üliväike võimalus, et need toppavad kusejuhas.

Kilpnäärme talitlushäired

Pikaajalises avatud jätku-uuringus täheldati pikaajalist ravi allopurinooliga saavatel patsientidel (5,8%) suurenenud TSH väärtusi (> 5,5 µIU/ml). Allopurinooli kasutamisel patsientidel, kellel on kilpnäärme funktsioonis muutusi, peab olema ettevaatlik.

Allopurinol Sandoz sisaldab laktoosi

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütostaatikumid

Allopurinooli ja tsütostaatikumide (nt tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülhaliidide) koosmanustamisel esinevad vere düskraasiad sagedamini kui nende toimeainete eraldi manustamisel.

Seetõttu tuleb regulaarselt jälgida vererakkude arvu.

Alumiiniumhüdroksiid

Samaaegsel alumiiniumhüdroksiidi manustamisel võib allopurinooli toime nõrgeneda. Nende ravimpreparaatide manustamise vahe peab olema vähemalt 3 tundi.

6-merkaptopuriin ja asatiopriin

Asatiopriin metaboliseerub 6-merkaptopuriiniks, mis inaktiveerub ksantiinoksüdaasi toimel. Kui 6-merkaptopuriini või asatiopriini manustatakse samal ajal allopurinooliga, peab manustama vaid ühe neljandiku 6-merkaptopuriini või asatiopriini tavapärasest annusest, sest ksantiinoksüdaasi inhibeeriv toime pikendab nende toimeaega.

Vidarabiin (adeniinarabinosiid)

Uurimistulemused näitavad, et vidarabiini plasma poolväärtusaeg suureneb allopurinooli juuresolekul. Kui neid kahte ravimit kasutatakse samal ajal, tuleb olla eriti tähelepanelik, et tunda ära suurenenud toksilisuse mõju.

Salitsülaadid ja kusihaape preparaadid

Allopurinooli peamine metaboliit oksüpurinool, mis on ka ise terapeutiliselt aktiivne, eritub neerude kaudu sarnaselt uraatidele. Seega võivad urikosuurilise toimega ravimpreparaadid, nagu probenetsiid või salitsülaadi suured annused kiirendada oksüpurinooli eritumist. See võib vähendada allopurinooli terapeutilist toimet, kuid selle olulisust tuleb hinnata iga juhtumi puhul eraldi.

Kloorpropamiid

Kui neerufunktsiooni häirega patsiendile manustatakse samaaegselt allopurinooli koos kloorpropamiidiga, võib risk pikaajalise hüpotüümilise toime tekkeks suurenedada, sest allopurinool ja kloorpropamiid võivad konkureerida neerutuubulite kaudu eritumises.

Kumariini tüüpi antikoagulandid

Harva on teatatud varfariini ja teiste kumariini tüüpi antikoagulantide toime tugevnemisest manustamisel koos allopurinooliga. Seetõttu peab kõiki patsiente, kes saavad antikoagulante, hoolikalt jälgima.

Fenütoiin

Allopurinool võib pärssida fenütoiini oksüdatsiooni maksas, kuid selle kliiniline tähtsus ei ole tõestatud.

Teofülliin

Teatatud on teofülliini metabolismi pärssimisest. Koostoime mehhanismi võib seletada ksantiinoksüdaasi osalemisega teofülliini biotransformatsioonis inimesel. Teofülliinisaldust tuleb jälgida patsientidel, kes alustavad ravi allopurinooliga või suurendavad selle annuseid.

Ampitsilliin/amoksitsilliin

Allopurinooliga samaaegselt ampitsilliini või amoksitsilliini saanud patsientidel on teatatud nahalööbe tekke sagenemisest võrreldes patsientidega, kes ei saa korraga mõlemat ravimpreparaati. Antud seose põhjust ei ole kindlaks tehtud. Siiski soovatakse allopurinooli saavatel patsientidel kasutada ampitsilliini või amoksitsilliini asemel võimalusel alternatiivset ravimit.

Tsüklosporiin

Uuringud näitavad, et allopurinooli raviga samaaegselt kasutatuna võib tsüklosporiini kontsentratsioon plasmas suureneda. Nende ravimpreparaatide koosmanustamisel tuleb arvesse võtta tsüklosporiini toksilisuse suurenemise ohtu.

Didanosiin

Didanosiini saavatel tervetel vabatahtlikel ja HIV-i patsientidel olid samaaegse ravi korral allopurinooliga (300 mg ööpäevas) didanosiini plasma C_{max} ja AUC väärtused ligikaudu kahekordistunud, ilma et see oleks mõjutanud lõplikku poolväärtusaega. Nende kahe ravimpreparaadi koosmanustamine ei ole üldiselt soovitatav. Kui samaaegne kasutamine on vältimatu, võib olla vajalik didanosiini annuse vähendamine ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Diureetikumid

On teateid allopurinooli ja furosemiidi vaheliste koostoimete kohta, mille tõttu suureneb uraadisaldus seerumis ja oksüpurinoolisisaldus plasmas. Allopurinooli manustamisel koos diureetikumidega, eelkõige koos tiasiididega ja eelkõige halvenenud neerufunktsiooni korral, on teatatud ülitundlikkuse suurenenud riskist.

Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid

Allopurinooli manustamisel koos AKE inhibiitoritega, eelkõige halvenenud neerufunktsiooni korral, on teatatud ülitundlikkuse suurenenud riskist.

Kaptopriil

Allopurinooli ja kaptopriili samaaegsel manustamisel võib suurened risk nahareaktsioonide tekkeks, eriti kroonilise neerupuudulikkuse korral.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Allopurinooli kasutamise ohutuse kohta rasedatel ei ole piisavalt tõendeid. Loomade reproduktiivtoksilisuse uuringud on näidanud vastuolulisi tulemusi (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema või loodet rohkem kui ravi allopurinooliga.

Imetamine

Allopurinool ja selle metaboliit oksüpurinool erituvad inimese rinnapiima. Imetamise ajal ei soovitata allopurinooli kasutada.

Tõestatud on, et naise rinnapiimas, kes saab allopurinooli 300 mg ööpäevas, on allopurinooli kontsentratsioon 1,4 mg/l ja oksüpurinooli kontsentratsioon 53,7 mg/l. Samas puuduvad andmed allopurinooli või selle metaboliitide mõju kohta rinnapiimatoidul lapsele.

Tuleb otsustada, kas katkestada rinnaga toitmine või lõpetada/katkestada ravi allopurinooliga, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kuna allopurinooli saavatel patsientidel on teatatud kõrvaltoimetest, nagu peapööritus, unisus ja ataksia, peavad patsiendid olema ettevaatlikud enne auto juhtimist, masinate kasutamist või ohtlikes tegevustes osalemist, kuni võivad olla piisavalt kindlad, et allopurinool nende sooritusvõimet ei kahjusta.

4.8 Kõrvaltoimed

Selle ravimpreparaadi kohta puuduvad ajakohased kliinilised dokumendid, mida saaks kasutada toetava materjalina kõrvaltoimete esinemissageduse määramisel. Kõrvaltoimete esinemissagedus võib erineda sõltuvalt saadud annusest ja ka siis, kui ravimit kasutatakse kombinatsioonis teiste terapeutiliste ainetega.

Alltoodud kõrvaltoimete esinemissagedused on hinnangulised: enamiku kõrvaltoimete kohta puuduvad sobivad andmed esinemissageduse arvutamiseks. Turuletulekujärgse järelevalve käigus kindlaks tehtud kõrvaltoimed esinesid harva või väga harva. Esinemissageduse klassifitseerimiseks on kasutatud järgmist konventsiooni:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimete esinemissagedus on suurem olemasoleva neeru- ja/või maksahaiguse korral.

Tabel 1 Kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Furunkel
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Agranulotsütoos ¹ Aplastiline aneemia ¹ Trombotsütopeenia ¹
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus ²
	Väga harv	Angioimmunoblastne lümfadenopaatia ³ Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Suhkurtõbi Hüperlipideemia
Psühhiaatrilised häired	Väga harv	Depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Kooma Halvatus Ataksia Perifeerne neuropaatia Paresteesia Unisus Peavalu Düsgeusia
Silma kahjustused	Väga harv	Katarakt Nägemiskahjustus Makulopaatia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Väga harv	Peapööritus
Südame häired	Väga harv	Stenokardia Bradükardia
Vaskulaarsed häired	Väga harv	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Oksendamise ⁴ Iiveldus ⁴
	Väga harv	Hematemees Steatorröa Stomatiit Sooletegevuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Kõrvalekalded maksa näitajates ⁵
	Harv	Hepatiit (sh maksa nekroos ja granulomatoosne hepatiit) ⁵
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve

	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs ⁶
	Väga harv	Angioödeem ⁷ Ravimilööve Alopeetsia Juuksevärvi muutused
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Hematuuria Asoteemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Viljatus meestel Erektsioonihäired Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga harv	Ödeem Halb enesetunne Asteenia Püreksia ⁸
Uuringud	Sage	Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres ⁹

¹ Väga harva on teatatud trombotsütopeeniast, agranulotsütoosist ja aplastilisest aneemiast, eriti neeru- ja/või maksafunktsiooni kahjustusega isikutel, mistõttu tuleb selle patsiendirühma puhul olla eriti ettevaatlik.

² Hilinenud hulgiorganite ülitundlikkusreaktsioon (tuntud ka kui ülitundlikkuse sündroom või DRESS), millega kaasneb palavik, lööbed, vaskuliit, lümfadenopaatia, pseudolümfoom, artralgia, leukopeenia, eosinofiilia hepatosplenomegalia, kõrvalekalded maksanäitajates ja kadunud sapijuha sündroom (maksasiseste sapijuhade hävimine ja kadumine), mis võivad esineda erinevates kombinatsioonides. Kahjustuda võivad ka teised elundid (nt maks, kopsud, neerud, pankreas, müokard ja käärsool). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad mis tahes hetkel ravi ajal, tuleb ravi allopurinooliga KOHESELT ja ALATISEKS lõpetada.

Patsientidel, kellel on tekkinud ülitundlikkussündroom ja SJS/TEN, ei tohi ravi uuesti alustada. Ülitundlikkusest tingitud nahareaktsioonide korral võib kasu olla kortikosteroididest. Üldiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel on patsiendil tavaliselt olnud eelnev neeru- ja/või maksafunktsiooni häire, eriti surmaga lõppenud juhtumite korral.

³ Angioimmunoblastset lümfadenopaatiat on kirjeldatud väga harva generaliseerunud lümfadenopaatia biopsia järgselt. Selgub, et see on allopurinooli ravi katkestamisel olnud pöörduv.

⁴ Varasemates kliinilistes uuringutes on teatatud iiveldusest ja oksendamisest. Täiendavad teated näitavad, et see reaktsioon ei ole oluline probleem ja seda saab vältida, võttes allopurinooli pärast sööki.

⁵ Maksafunktsiooni häireid on kirjeldatud ilma väljendunud tõenditeta üldisema ülitundlikkuse kohta.

⁶ Nahareaktsioonid on kõige sagedasemad ja võivad tekkida ravi igal ajahetkel. Need võivad olla sügelevad, makulopapulaarsed, mõnikord kestendavad, mõnikord veritsevad ja harva eksfoliativsed, nagu näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad, tuleb ravi allopurinooliga KOHE lõpetada. SJS-i ja TEN-i või muude tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide tekke risk on suurim esimestel ravinädalatel. Selliste reaktsioonide ohjamisel annab parimaid tulemusi varane diagnoosimine ja kahtlustatava ravimi kasutamise viivitamatu katkestamine. Pärast kergetest reaktsioonidest taastumist võib allopurinooli soovi korral uuesti kasutama hakata väikeses annuses (nt 50 mg ööpäevas) ja seejärel annust järk-järgult suurendada. On tõestatud, et allopurinooliga seotud ülitundlikkussündroomi ja SJS-/TEN-i tekke risk on seotud HLA-B*5801 alleeliga. Genotüüpiseerimise kui sõeluuringu kasutamist allopurinooli ravi üle otsustamisel ei ole kindlaks määratud. Kui tekib lööve, tuleb ravi allopurinooliga ALATISEKS

lõpetada, sest tekkida võivad raskemad ülitundlikkusreaktsioonid (vt „Immuunsüsteemi häired“). Kui ei ole võimalik välistada SJS-/TEN-i või muid tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone, ÄRGE alustage ravi allopurinooliga uuesti, sest tekkida võib raske või isegi surmaga lõppev reaktsioon. Raviotsuste tegemisel on aluseks SJS-/TEN-i või teiste tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide kliiniline diagnoos.

⁷ On teatatud angioödeemi tekkest koos üldisema ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomitega ning ilma nendeta.

⁸ On teatatud palavikust, mis on tekkinud koos allopurinooli üldisema ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomitega ning ilma nendeta (vt „Immuunsüsteemi häired“).

⁹ Uuringutes ei täheldatud suurenenud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse esinemisel mõju vaba T4 sisaldusele ega subkliinilisele hüpötüreoidismile viitavat TSH sisaldust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Sümptomid ja nähud

On teatatud kuni 22,5 g allopurinooli sissevõtmisest, ilma et oleks täheldatud kõrvaltoimeid. Patsiendi puhul, kes võttis 20 mg allopurinooli, on teatatud sümptomitest ja nähtudest, nagu iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja peeringlus. Patsient taastus pärast üldiste toetavate meetmete kasutamist.

Ravi

Allopurinol Sandoze massiivne imendumine võib põhjustada ksantiinoksüdaasi aktiivsuse märkimisväärset pärssimist, millel ei tohiks olla ebasoodsat toimet, välja arvatud juhul, kui see mõjutab samaaegselt kasutatava ravimpreparaadi toimet, eriti 6-merkaptopuriini ja/või asatiopriini toimet.

Piisav hüdratsioon, mis säilitab optimaalse diureesi soodustab allopurinooli ja selle metaboliitide eritumist. Vajaduse korral võib kasutada hemodialüüsi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: podagravastased preparaadid, kusihappe moodustumist inhibeerivad preparaadid, ATC-kood: M04AA01

Allopurinool on ksantiinoksüdaasi inhibiitor. Allopurinool ja selle peamine metaboliit oksüpurinool vähendavad kusihappesisaldust plasmas ja uriinis, pärssides ksantiinoksüdaasi, ensüümi, mis katalüüsib hüpoksaantiini oksüdatsiooni ksantiiniks ja ksantiini kusihappeks. Lisaks puriini katabolismi pärssimisele mõnedel, kuid mitte kõikidel hüperurikeemilistel patsientidel, toimub puriini *de novo* biosünteesi pärssimine hüpoksaantiin-guaaniini fosforibosüültransferaasi tagasiside mehhanismi kaudu. Teised allopurinooli metaboliidid on allopurinool-ribosiid ja oksüpurinool-7-ribosiid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Allopurinool on aktiivne suukaudsel manustamisel ja imendub kiiresti seedetrakti ülaosast. Uuringud on näidanud allopurinooli sisaldust veres 30...60 minutit pärast manustamist. Hinnanguline

biosaadavus on 67% kuni 90%. Allopurinooli maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub ligikaudu 1,5 tundi pärast allopurinooli suukaudset manustamist, kuid langeb kiiresti ja on 6 tunni pärast vaevu tuvastatav. Oksüpurinooli maksimaalne sisaldus saabub 3...5 tundi pärast allopurinooli suukaudset manustamist ja on palju püsivam.

Jaotumine

Allopurinooli seonduvus plasmavalkudega on ebaoluline, mistõttu ei arvata, et valkudega seonduvuse erinevused muudavad oluliselt kliirensit. Allopurinooli jaotumise näivmaht on ligikaudu 1,6 l/kg, mis näitab suhteliselt ulatuslikku omastamist kudedes. Allopurinooli sisaldusest inimeste kudedes ei ole teatatud, kuid on tõenäoline, et allopurinool ja oksüpurinool esinevad suurimates kontsentratsioonides maksas ja soole limaskestas, kus ksantiinoksüdaasi aktiivsus on suur.

Biotransformatsioon

Ligikaudu 20% allaneelatud allopurinoolist eritub väljaheitega. Allopurinooli eritumine toimub peamiselt metaboolse muundumise teel oksüpurinooliks ksantiinoksüdaasi ja aldehüüdoksüdaasi kaudu, vähem kui 10% allopurinoolist eritub muutumatul kujul uriiniga. Allopurinooli plasma poolväärtusaeg on ligikaudu 1...2 tundi.

Oksüpurinool on nõrgem ksantiinoksüdaasi inhibiitor kui allopurinool, kuid oksüpurinooli plasma poolväärtusaeg on tunduvalt pikem. Inimesel hinnanguliselt vahemikus 13...30 tundi. Seetõttu kestab allopurinooli ööpäevase üksikannuse korral ksantiinoksüdaasi tõhus pärssimine üle 24 tunni. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel koguneb oksüpurinool järk-järgult kuni plasma püsikontsentratsiooni saavutamiseni. Sellistel patsientidel on, võttes 300 mg allopurinooli ööpäevas, üldiselt oksüpurinooli plasmakontsentratsioon 5...10 mg/l.

Eritumine

Oksüpurinool eritub muutumatul kujul uriiniga, kuid sellel on pikk poolväärtusaeg, sest see läbib tagasiimendumise neerutorukestes. Teatatud eritumise poolväärtusaja väärtused jäävad vahemikku 13,6...29 tundi. Suured erinevused nendes väärtustes on seletatavad uuringute ülesehituse erinevustega ja/või patsientide kreatiniini kliirensiga.

Farmakokineetika neerukahjustuse korral

Allopurinooli ja oksüpurinooli kliirens on häirunud neerufunktsiooniga patsientidel oluliselt vähenenud, mille tulemuseks on suurem plasmakontsentratsioon pikaajalise ravi korral. Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniini kliirensi väärtused olid vahemikus 10...20 ml/min, oli oksüpurinooli plasmakontsentratsioon ligikaudu 30 mg/l pärast pikaajalist ravi 300 mg allopurinooliga ööpäevas. See on ligikaudu kontsentratsioon, mis oleks saavutatud annusega 600 mg ööpäevas normaalse neerufunktsiooni korral. Seetõttu on neerukahjustusega patsientidel vajalik allopurinooli annust vähendada.

Farmakokineetika eakatel

Ravimpreparaadi kineetika ei muutu tõenäoliselt millegi muu kui neerufunktsiooni halvenemise tõttu (vt „Farmakokineetika neerukahjustuse korral“).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Teratogeensus

Üks uuring hiirtel, kes said intraperitoneaalselt annuseid 50 või 100 mg/kg tiinuse 10. või 13. päeval, päädis loote väärarengutega, aga sarnases uuringus rottidel annusega 120 mg/kg tiinuse 12. päeval ei täheldatud mingeid kõrvalkaldeid. Ulatuslikud uuringud hiirtel allopurinooli suurte suukaudsete annustega kuni 100 mg/kg ööpäevas, rottidel kuni 200 mg/kg ööpäevas ja küülikutel kuni 150 mg/kg ööpäevas tiinuse 8...16. päeval ei näidanud teratogeenset toimet.

In vitro uuring, kus kasutati hiire loote süljenäärme kultuuri embrüotoksilisuse avastamiseks, näitas, et allopurinool ei põhjusta eeldatavasti embrüotoksilisust, põhjustamata sealjuures toksilisust emasloomale.

Loomkatsetes tekkisid allopurinooli suurte annuste pikaajalise kasutamise tagajärjel ksantiini sademed (urolitiaas), mis tõi kaasa morfoloogilised muutused erituselundites.

Puuduvad täiendavad mittekliinilised andmed, mida peetaks oluliseks kliinilise ohutuse jaoks, peale nende, mis on toodud selle ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon
Magneesiumstearaat

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

PVC/alumiiniumblister:
2 aastat

HDPE-pudel:
1 aasta.
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 6 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletid

Blister: PVC/alumiinium
Pakendi suurused: 20, 30, 50, 60, 100 tabletti
30 x 1 üksikannuse tabletti

Pudel: HDPE pudel lapsekindla PP-korgiga või mittelapsekindla PP-korgiga, millel on induktioontihend.
Pakendi suurused: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tabletti

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletid

Blister: PVC/alumiinium
Pakendi suurused: 30, 60, 100 tabletti
30 x 1 üksikannuse tabletti

Pudel: HDPE pudel lapsekindla PP-korgiga
Pakendi suurused: 100, 105, 125 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57,
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Allopurinol Sandoz 100mg: 914016
Allopurinol Sandoz 300mg: 914116

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2020