

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Allopurinol Accord, 100 mg tabletid

Allopurinol Accord, 300 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg allopurinooli.

Üks tablett sisaldab 300 mg allopurinooli.

INN. *Allopurinolum*

Tedaolevat toimet omavad abiained:

Üks 100 mg tablett sisaldab 33 mg laktoosi (monohüdraadina).

Üks 300 mg tablett sisaldab 99 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIVORM

Tablett.

**100 mg tabletid:** valge kuni valkjast, ümar, kaksikkumer, katmata tablett, mille ühel küljel on märgistus „AW“ ja teine küljel on sile, ligikaudu 8,0 mm läbimõõduga.

**300 mg tabletid:** valge kuni valkjast, ümar, kaksikkumer, kaldservadega katmata tablett, mille ühel küljel on märgistus „AX“ ja teine küljel on sile, ligikaudu 11,2 mm läbimõõduga.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Uraadi/kusihappe moodustumise vähendamine selle sadestumisel (nt podagraartriit, nahasõlm, nefrolitiaas) või kui on prognoositav risk (nt pahaloomulise kasvaja ravi, mis võib põhjustada ägedat kusihappe nefropaatiat).

Seisundid, mille korral võib esineda uraadi/kusihappe ladestumine

- Idiopaatiline podagra.
- Kusihappe litiaas.
- Äge kusihappe nefropaatia.
- Kasvajaline haigus ja müeloproliferatiivne haigus, millega kaasneb vererakkude rohke teke ning mille korral on uraadi sisaldus kõrge kas spontaanselt või pärast tsütotoksilist ravi.
- Ensüümihäired, mis põhjustavad uraadi liigset teket, näiteks:
  - hüpoksaantiin-guaaniin fosforibosültransferaas, sealhulgas Leschi-Nyhan'i sündroom;
  - glükoos-6-fosfataas, sealhulgas glükogeeni ladestushaigus;
  - fosforibosüülpürofosfaadi süntetaas;
  - fosforibosüülpürofosfaadi amidotransferaas;
  - adeniinfosforibosüültransferaas.

Adeniinfosforibosüültransferaasi puudulikkusest tingitud 2, 8-dihüdrosüadeniini (2, 8-DHA) neerukivide ravi.

Korduvate segatüüpi kaltsiumoksalaadi neerukivide ravi kaasuva hüperurikosuuria 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 Accord'iga 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 lõik 4.2 *Neerukahjustus*). Soovitavad on alljärgnevad annustamisskeemid:

- 100...200 mg ööpäevas kergete haigusseisundite korral;
- 300...600 mg ööpäevas keskmise raskusega haigusseisundite korral;
- 700...900 mg ööpäevas raskete haigusseisundite korral.

Selleks, et vähendada seedetrakti kõrvaltoimeid, tuleb jagada 300 mg ületav annus väiksemateks annusteks, kusjuures korraga manustatav annus ei tohi mitte kunagi ületada 300 mg. Kui annust on vaja kohandada vastavalt mg/kg kehakaalu kohta, tuleb kasutada 2...10 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas.

#### *Jälgimise nõuanded*

Annust tuleb kohandada vastavalt seerumi uraatide sisaldusele ja uriini uraatide/kusihappe tasemele sobivate ajavahemike järel.

#### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Spetsiifiliste andmete puudumise tõttu tuleb kasutada madalaimat annust, millega saavutatakse uraatide sisalduse rahuldav vähenemine. Erilist tähelepanu tuleb pöörata nõuannetele lõikudes 4.2 „Neerukahjustus“ ja 4.4.

#### *Neerukahjustus*

Kuna allopurinool ja selle metaboliidid erituvad neerude kaudu, võib häirunud neerufunktsioon põhjustada allopurinooli ja/või selle metaboliitide peetumist organismis, mille tulemuseks on pikenenud plasma poolväärtusaeg. Järgnev kava võib aidata annust kohandada täiskasvanutel:

#### Kreatiniinikliirens (normaalne väärtus 60...120 ml/min)

- >20 ml/min
- 10...20 ml/min
- <10 ml/min

#### Annustamine vähenenud neerufunktsiooni korral

- tavaline annus
- 100...200 mg ööpäevas
- 100 mg/ööpäevas või pikemad annuse intervallid

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 allopurinooli vahetult pärast iga dialüüsi ja mitte ühtegi annust vahepeal.

#### *Maksakahjustus*

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

*Ravi rohke uraatide ringlusega seisundite, nt kasvaja ja Leschi-Nyhani sündroomi korral*

Allopurinooli annus peab olema soovitatud annustamisskeemi väiksemate annuste hulga.

Kui uraatidest tingitud nefropaatia või muu patoloogia on halvendanud neerufunktsiooni, tuleb järgida lõigus 4.2 „*Neerukahjustus*“ antud nõuandeid.

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

#### *Lapsed*

Lapsed ja noorukid vanuses alla 15 aastat: 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 Leschi-Nyhani sündroomi korral.

#### Manustamisviis

Allopurinool Accord'i võetakse suu kaudu.

Tablette on soovitatav võtta suukaudselt peale sööki, et suurendada seedetrakt taluvust.

Kui ööpäevane annus ületab 300 mg, tuleb kasutada jagatud annuste raviskeemi (vt *Annustamine*).

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

*Ülitundlikkussündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)*

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-ga patsientidel ei tohi ravimit enam kunagi kasutada. Kortikosteroidid võivad soodustada ülitundlikkusega seotud nahareaktsioonide paranemist. (vt lõik 4.8 *Kõrvaltoimed – Immuunsüsteemi häired ja Naha ja nahaaluskoe kahjustused*).

#### *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%-l Tai populatsioonis, umbes 12%-l Korea populatsioonis ja 1...2%-l Jaapani ja Euroopa päritolu isikutel. HLA-B\*5801 skriinimist tuleb enne ravi alustamist allopurinooliga kaaluda nendel patsientide alarühmades, kus on teada selle alleeli kõrge esinemissagedus. Krooniline neeruhaigus nendel patsientidel võib riski täiendavalt suurendada. Kui HLA-B\*5801 genotüübi määramine Hiina Hani, Tai või Korea päritolu isikutel 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 isikute puhul), ei tohi ravi allopurinooliga alustada, välja arvatud juhul kui puuduvad teised sobivad ravivõimalused ning kui oodatav kasu ületab riskid. Neid patsiente tuleb väga tähelepanelikult jälgida ülitundlikkussündroomi või SJS/TEN sümptomite tekke osas ja patsiente tuleb teavitada vajadusest kohe nende nähtude ilmnemisel ravi katkestada.

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

#### *Neeru- või maksakahjustus*

Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada vähendatud annuseid. Patsientidel, kes saavad hüpertensiooni või südamepuudulikkuse ravi, näiteks diureetikumide või AKE-inhibiitoritega, võib kaasneda neerufunktsiooni häire ja allopurinooli tuleb sellel patsientide rühmal kasutada ettevaatusega.

Hüperurikeemia ja/või hüperurikosuuria esinemisel on soovitatav seda ravida Allopurinol Accord'iga enne tsütotoksilise ravi alustamist. Oluline on tagada adekvaatne hüdratsioon selleks, et tagada piisav diurees ja proovida leelistada uriini selleks, et suurendada uriini uraadi/kusihappe lagunduvust.

Kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, kes saavad samaaegselt diureetikume, eeskätt tiasiide, võib sagedamini esineda SJS/TEN-i ja teisi raskeid ülitundlikkusreaktsioone allopurinoolile.

#### *Asümptomaatiline hüperurikeemia*

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

#### *Ägedad podagrahood*

Allopurinoolravi ei tohi alustada enne ägeda podagrahoos täielikku möödumist, kuna vastasel korral võivad vallanduda uued hood.

Ravi allopurinooliga võib algusstaadiumis esile kutsuda ägeda podagraartriidi hoo. Seepärast on profülaktikaks soovitatav kasutada vähemalt ühe kuu jooksul sobivat põletikuvastast ravimpreparaati 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 ravimpreparaadiga.

#### *Ksantiini ladestumine*

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

#### *Ureeteri ummistumine kusihappe neerukividega*

Adekvaatne allopurinoolravi põhjustab neeruvaagna suurte kusihappe kivide lahustumist, mistõttu on kaduvvääke võimalus ureetri ummistumiseks.

#### *Kilpnäärme talitlushäired*

Pikaajalises avatud jätku-uuringus täheldati pikaajalist ravi allopurinooliga saavatel patsientidel (5,8%) TSH sisalduse suurenemist ( $> 5,5 \mu\text{RÜ/ml}$ ). Allopurinol Accord'i kasutamisel kilpnäärme funktsioonihäiretega patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

#### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosigalaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *6-merkaptopuriin ja asatiopriin*

Asatiopriin metaboliseeritakse 6-merkaptopuriiniks mida inaktiveerib ksantiini oksüdaasi toime. Patsientidel, kes võtavad 6-merkaptopuriini või asatiopriini koos allopurinooliga tuleb 6-merkaptopuriini või asatiopriini annus vähendada ühele neljandikule kavandatud annusest, kuna ksantiinoksüdaasi pärssimine pikendab nende toimet.

#### *Vidarabiin (adeniinarabinosiid)*

Tõendid viitavad võimalusele, et vidarabiini poolväärtusaeg plasmas suureneb allopurinooli juuresolekul. Nende kahe ravimi koosmanustamisel tuleb eriti hoolikalt jälgida mürgistusnähtude avaldumise suhtes.

#### *Salitsülaadid ja urikosuurilised ravimid*

Allopurinooli metaboliit oksüpurinool, mis on ka ise toimeaine, eritub neerude kaudu sarnaselt uraatidega. Seega võivad urikosuurilise toimega ravimid, 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 hüpopglükeemilise toime tekkeks tõusta, kuna allopurinool ja kloorpropamiid võivad konkureerida neerutuubulite kaudu eritumises.

#### *Kumariini-tüüpi antikoagulandid*

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

#### *Fenütoiin*

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

#### *Teofülliin*

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

#### *Ampitsilliin/amoksitsilliin*

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

#### *Tsütostaatikumid*

Allopurinooli ja tsütostaatikumide (nt tsüklofosfamiid, doksorubiin, bleomütsiin, prokarbasiin, alküülhalogeniid) koosmanustamisel esinevad vere düskraasiad sagedamini kui nende toimeainete eraldi manustamisel. Seetõttu tuleb regulaarselt jälgida vererakkude arvu.

### *Tsüklosporiin*

Uuringud näitavad, et allopurinoolraviga samaaegselt kasutatuna võib tsüklosporiini kontsentratsioon plasmas suurened. Nende ravimite koosmanustamisel tuleb arvesse võtta tsüklosporiini toksilisuse suurenemise ohtu.

### *Didanosiin*

Didanosiini saavatel tervetel vabatahtlikel ja HIV-i patsientidel olid samaaegse ravi ajal allopurinooliga (300 mg ööpäevas) didanosiini plasma  $C_{max}$  ja AUC väärtused ligikaudu kahekordistunud, ilma et see oleks mõjutanud lõplikku poolväärtusaega. Seetõttu võib allopurinooliga koosmanustamisel olla vajalik didanosiini annuse vähendamine.

### *Diureetikumid*

On teatatud allopurinooli ja furosemiidi koostoimest, mis põhjustab seerumi uraadi taseme ja plasma oksüpurinooli kontsentratsiooni suurenemist.

Allopurinooli manustamisel koos diureetikumidega, eeskätt tiasiididega, ja eriti neerukahjustuse korral, on teatatud ülitundlikkuse riski suurenemisest.

### *Angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid*

Allopurinooli ja AKE-inhibiitorite kooskasutamisel on teatatud ülitundlikkuse riski suurenemisest, eriti neerukahjustusega patsientidel.

### *Alumiiniumhüdroksiid*

Samaaegsel kasutamisel alumiiniumhüdroksiidiga võib allopurinooli toime nõrgeneda. Nende ravimpreparaatide kasutamise vahe peab olema vähemalt kolm tundi.

## **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).

Allopurinooli tohib kasutada raseduse ajal üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ja juhul, kui haigus ohustab ema või sündimata last.

### Imetamine

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

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kuna allopurinooli saavatel patsientidel on teatatud kõrvaltoimetest nagu unisus, pearinglus 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 kaasaegsed 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 ravimpreparaatidega.

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Ravitud üldpopulatsioonis esinevad allopurinooliga seostatud kõrvaltoimed sageli, aeg-ajalt, harva ja enamasti on vähetähtsad. Kõrvaltoimete esinemissagedus on kõrgem olemasoleva neeru- ja/või maksahaiguse korral.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga harv	Furunkel
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Agranulotsütoos <sup>1</sup>
		Granulotsütoos
		Aplastiline aneemia <sup>1</sup>
		Trombotsütopeenia <sup>1</sup>
		Leukopeenia
		Leukotsütoos
		Eosinofiilia
		Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus <sup>2</sup>
	Väga harv	Angioimmunoblastne T-rakuline lümfoom <sup>3</sup>
		Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Suhkrutõbi
		Hüperlipideemia
Psühhiaatrilised häired	Väga harv	Depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga harv	Kooma
		Halvatus
		Ataksia
		Perifeerne neuropaatia
		Paresteesia
		Unisus
		Peavalu
		Düsgeusia
	Teadmata	Aseptiline meningiit
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	Oksendamine <sup>4</sup>
		Iiveldus <sup>4</sup>
		Kõhulahtisus
	Väga harv	Hematemees
		Steatorröa
		Stomatiit
		Sooletegevuse muutus
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsid <sup>5</sup>
	Harv	Hepatiit (sh maksa nekroos ja granulomatoosne hepatiit) <sup>5</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Harv	Stevensi-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalne nekrolüüs <sup>6</sup>
	Väga harv	Angioödeem <sup>7</sup>
		Ravimlööve
		Alopeetsia
		Juuksevärvi muutused
	Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga harv
Neerude ja kuseteede häired	Harv	Urolitiaas
	Väga harv	Hematuuria
		Asoteemia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Meeste viljatus
		Ereksioonihäired
		Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga harv	Ödeem
		Halb enesetunne
		Asteenia
		Püreksia <sup>8</sup>
Uuringud <sup>9</sup>	Sage	Kilpnääret stimuleeriva hormooni sisalduse suurenemine veres

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, lööve, vaskuliit, lümfadenopaatia, pseudolümfoom, artralgia, leukopeenia, eosinofiilia hepatosplenomegalia, kõrvalekalded maksa näitajates 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 allopurinoolravi kohe ja alatiseks lõpetada. Ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN-iga patsientidel ei tohi ravi uuesti alustada. Nahal avalduvate ülitundlikkusreaktsioonide leevendamisel võib kasu olla kortikosteroididest. Üldiste ülitundlikkusreaktsioonide tekkimisel on patsiendil tavaliselt olnud eelnev neeru- ja/või maksafunktsiooni häire, eriti surmaga lõppenud juhtumite korral.

3. Angioimmunoblastset T-rakulist lümfoomi on kirjeldatud väga harva generaliseerunud lümfadenopaatia biopsia järgselt. Selgub, et see on allopurinoolravi katkestamisel olnud pöörduv.
4. Varasemates kliinilistes uuringutes on teatatud iiveldusest ja oksendamisest. Edasised aruanded näitavad, et see reaktsioon ei ole oluline probleem ja seda saab vältida, võttes allopurinooli pärast sööki.
5. Maksafunktsiooni häiretest on teatatud ilma väljendunud tõenditeta üldisema ülitundlikkuse kohta.
6. Nahareaktsioonid on kõige sagedasemad ja võivad tekkida ravi igal ajahetkel. Nad võivad olla sügelevad, makulopapulaarsed, mõnikord kestendavad, mõnikord veritsevad ja harva eksfoliatiiivsed, näiteks Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (SJS/TEN). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad, tuleb ravi allopurinooliga KOHE lõpetada. SJS ja TEN või muude raskete ülitundlikkusreaktsioonide tekke risk on suurim esimeste ravinädalate jooksul. Selliste reaktsioonide ohjamisel annab parimaid tulemusi varane diagnoosimine ja kahtlustatava ravimi kasutamise kohene katkestamine. Pärast kergetest reaktsioonidest taastumist võib allopurinooli soovi korral uuesti kasutama hakata väikses annuses (nt 50 mg/ööpäevas) ja seejärel annust järk-järgult suurendada. On näidatud seost HLA-B\*5801 alleeli esinemise ja allopurinoolist tingitud ülitundlikkussündroomi ja SJS/TEN tekke vahel. Enne allopurinooliga ravi skriiningu läbiviimist genotüübi määramiseks ei ole hinnatud. Kui lööve esineb, peab allopurinooli võtmise alatiseks lõpetama, kuna võivad tekkida raskemad ülitundlikkusreaktsioonid (vt lõik 4.8 „Immuunsüsteemi häired“). Kui SJS/TEN või muid raskeid ülitundlikkusreaktsioone ei saa välistada, ärge taasalustage allopurinoolravi, kuna on olemas võimalus tõsise või isegi surmaga lõppeva reaktsiooni tekkeks. SJS/TEN või teiste raskete ülitundlikkusreaktsioonide kliiniline diagnoos on aluseks raviotsuste tegemisel.
7. On teatatud angioödeemi tekkest koos üldisema allopurinooli ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomitega ja ilma nendeta.
8. On teatatud palavikust, mis on tekkinud koos allopurinooli üldisema ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomitega ja ilma nendeta (vt lõik 4.8 „Immuunsüsteemi häired“).
9. Uuringutes ei täheldatud suurenenud kilpnääret stimuleeriva hormooni (TSH) sisalduse esinemisel mõju vaba T4 sisaldusele ega subkliinilisele hüpotüreoidismile 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### *Sümptomid ja nähud*

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

### *Ravi*

Allopurinooli massiivne imendumine võib põhjustada ksantiinoksüdaasi aktiivsuse märkimisväärset pärssimist, millel ei tohiks olla ebasoodsat toimet, välja arvatud juhul, kui see mõjutab samaaegselt kasutatava ravimi 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

#### Toimemehhanism

Allopurinool on ksantiinoksüdaasi inhibiitor. Allopurinool ja selle peamine metaboliit oksüpurinool alandavad kusihappe taset plasmas ja uriinis, pärssides ksantiinoksüdaasi, ensüümi, mis katalüüsib hüpoksaantiini oksüdeerimist ksantiiniks ja ksantiini oksüdeerimist kusihappeks.

#### Farmakodünaamilised toimed

Lisaks puriini katabolismi pärssimisele mõnedel, kuid mitte kõikidel hüperurikeemilistel patsientidel, toimub puriini *de novo* biosünteesi pärssimine hüpoksaantiini-guaaniini fosforibosüültransferaasi tagasisidemehhanismide inhibeerimise kaudu. Allopurinooli teiste metaboliitide hulka kuuluvad allopurinoolribosiid ja ksüpurinool-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 tavaliselt ligikaudu 1,5 tundi pärast allopurinooli suukaudset manustamist, kuid langeb kiiresti ja on 6 tunni pärast vaevu tuvastatav. Oksüpurinooli maksimaalne tase 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 kõrge.

#### Biotransformatsioon

Allopurinooli peamine metaboliit on oksüpurinool. Allopurinooli teiste metaboliitide hulka kuuluvad allopurinoolribosiid ja oksüpurinool-7-ribosiid.

#### Eritumine

Ligikaudu 20% allaneelatud allopurinoolist eritub roojaga. Allopurinool eritub peamiselt metaboolse konversiooni teel ksantiini oksüdaasi ja aldehüüdide oksüdaasi vahendusel oksüpurinooliks; vähem kui 10% allopurinoolist eritub muutumatul kujul uriiniga. Allopurinooli poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu 0,5...1,5 tundi.

Oksüpurinool ei ole nii tugev ksantiini oksüdaasi inhibiitor kui allopurinool, kuid oksüpurinooli poolväärtusaeg plasmas on märksa pikem. Inimesel jääb see hinnanguliselt vahemikku 13...30 tundi.

Seega piisab ksantiini oksüdaasi efektiivseks 24-tunniseks inhibeerimiseks ühest allopurinooli annusest ööpäevas. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidel toimub oksüpurinooli järkjärguline kuhjumine, kuni saavutatakse oksüpurinooli püsikontsentratsioon plasmas. Kui allopurinooli võetakse annuses 300 mg ööpäevas, on sellistel patsientidel oksüpurinooli kontsentratsioon plasmas üldjuhul 5...10 mg/l.

Oksüpurinool eritub muutumatul kujul uriiniga, kuid tubulaarse tagasiimendumise tõttu on eritumise poolväärtusaeg pikk. Teadete põhjal jääb eritumise poolväärtusaeg vahemikku 13,6...29 tundi. Nende väärtuste suured lahknevused võivad olla tingitud erinevustest uuringu ülesehituses ja/või patsientide kreatiini kliirensist.

#### Farmakokineetika neerukahjustusega patsientidel

Allopurinooli ja oksüpurinooli kliirens on häirunud neerufunktsiooniga patsientidel oluliselt vähenenud, mille tulemuseks on kõrgem plasmakontsentratsioon pikaajalise ravi korral. Neerukahjustusega patsientidel, kelle kreatiniinikliirensi 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 patsientidel

Allopurinooli kineetika ei muutu tõenäoliselt millegi muu kui neerufunktsiooni halvenemise tõttu (vt lõik 5.2 „Farmakokineetika neerukahjustusega patsientidel“).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Loomkatsetes põhjustas allopurinooli suurte annuste pikaajaline kasutamine ksantiini ladestumist (urolitiaas), mis tõi kaasa morfoloogilised muutused kuseteedes.

#### *Mutageensus*

Tsütogeneetilised uuringud näitavad, et allopurinool ei tekita kromosoomi aberratsiooni inimese vererakkudes *in vitro* kontsentratsioonides kuni 100 µg/ml ja *in vivo* annustes kuni 600 mg ööpäevas keskmiselt 40 kuu jooksul.

Allopurinool ei tekita nitrosoühendeid *in vitro* ega mõjuta lümfotsüütide ülekannet *in vitro*.

Biokeemiliste ja teiste tsütoloogiliste uuringute tulemused viitavad selgelt sellele, et allopurinool ei kahjusta DNA-d üheski rakutsüklis ja ei ole mutageenne.

#### *Kartsinogeensus*

Kartsinogeensusust ei tuvastatud hiirtel ja rottidel, keda raviti allopurinooliga kuni 2 aastat.

#### *Reproduktiivtoksilisus*

Ühes uuringus 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 kõrvalekaldeid. Ulatuslikud uuringud allopurinooli suurte suukaudsete annustega hiirtel 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.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Laktoosmonohüdraat  
B-tüüpi krospovidoon  
Maisitärklis  
Povidoon K 30  
Magneesiumstearaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC-alumiinium blister sisaldab 25, 28, 30, 50, 60, 90 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

100 mg: 987519

300 mg: 987619

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.06.2019

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2021