

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Allopurinol Nycomed, 100 mg tabletid

Allopurinol Nycomed, 300 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 100 mg või 300 mg allopurinooli.

Allopurinol Nycomed 100 mg:

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Allopurinol Nycomed 100 mg: valge, ümar, 8 mm läbimõõduga ja poolitusjoonega tablett.

Allopurinol Nycomed 300 mg: valge, ümar, kumera pinnaga, 10,5 mm läbimõõduga ja poolitusjoonega tablett.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüperurikeemia ja podagra ravi ja profülaktika.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi ei tohiks alustada ägedate haigushoogude ajal kuna uraatide ja kusihappe vabanemine depoodest võib esile kutsuda või võimendada ägedat haigushoogu.

Annustamine

Täiskasvanud

Algannus on 100 mg ööpäevas, säilitusannus 300 mg ööpäevas või 600 mg ööpäevas jagatuna 2 annuseks. Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus on 900 mg. Maksimaalne üksikannus on 300 mg võimaliku maoärrituse tõttu. Tablettide võtmine peale sööki vähendab mao ärritust.

Et ära hoida ksantiini sadestumist kuseteedes, soovitatakse ravi ajal palju juua.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel tuleb annust vähendada.

Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on 10...20 ml/min on soovitatav ööpäevane annus 200 mg. Patsientidele kreatiniini kliirensiga 3...10 ml/min on soovitatav ööpäevane annus 100 mg ööpäevas. Patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on alla 3 ml/min, soovitatakse 100 mg pikemate intervallidega (vajadusel rohkem kui 24 tundi).

Lapsed

Lastel kasutatakse allopurinooli peamiselt hüperurikeemia raviks, mis on seotud vähktõve, kemoterapia või ensüümi häiretega (vt lõik 4.4).

Tavaline annus on 150 mg ööpäevas alla 6-aastastele lastele ja 10-15 mg/kg (maksimaalselt 400 mg) ööpäevas vanuses 6-10 aastat. 48 tundi peale ravi alustamist tuleb tiitrida doos vastavalt seerumi kusihappe sisaldusele.

Eakad

Kuna allopurinooli aktiivse metaboliidi oksüpurinooli elimineerumine võib neerufunktsiooni ealise vähenemise tõttu eakatel olla vähenenud, võib olla vajalik annuse kohandamine.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, galaktoositalumatuse, galaktoseemia või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Allopurinooli ei tohiks kasutada ägedate podagra hoogude raviks; lisaks ei tohi allopurinooli ravi alustada ühelgi eesmärgil ägeda haigushoo ajal.

Allopurinoolravi peaks jätkama neil patsientidel, kel tekib äge haigushoog ja kes juba saavad allopurinoolravi ja ägedat hoogu tuleks ravida eraldi.

Allopurinooli kasutamine võib esile kutsuda ägeda podagra hoo tekke ravi alustamise ajal.

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

Allopurinooli ülitundlikkusreaktsioon võib avalduda mitmel moel, kaasa arvatud makulopapulaarne lööve, ülitundlikkussündroom (teada ka kui DRESS) ja SJS/TEN. Need reaktsioonid on kliinilised diagnoosid ja nende kliiniline pilt on aluseks diagnoosi määramisel. Kui sellised reaktsioonid ilmnevad mis tahes hetkel ravi ajal, tuleb allopurinool-ravi koheselt lõpetada. Ülitundlikkussündroomiga ja SJS/TEN-ga patsientidel ei tohi allopurinooli enam kunagi kasutada. Kortikosteroidid võivad soodustada ülitundlikkusega seotud naha reaktsioonide paranemist.

Patsiente tuleks teavitada, millised on nende haiguste nähud ja sümptomid ning patsiente nahareaktsioonide suhtes põhjalikult jälgida. Kõrgeim risk SJS-i või TEN-i avaldamiseks on esimeste ravinädalate jooksul. Parimad tulemused SJS-i ja TEN-i raviks saadakse varajasel diagnoosimisel ja koheselt kahtlustatava ravimi ära jätmisel. Varajane ravi lõpetamine on seotud parema prognoosiga.

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 Han'i populatsioonis, umbes 12%-l Korea populatsioonis ja 1-2%-l Jaapani ja Euroopa elanikel. Genotüübi määramist skriinimise vahendina allopurinoolravi otsuse tegemisel ei ole veel juurutatud. Kui on teada, et patsient on HLA-B*5801 alleeli kandja, siis võib kaaluda allopurinooli kasutamist kui oodatav kasu ületab riskid. Neid patsiente tuleb väga tähelepanelikult jälgida ülitundlikkussündroomi või SJS/TEN sümptomite tekke osas ja patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt ravi katkestada nende nähtude ilmnemisel.

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel tuleb annuseid vähendada (vt lõik 4.2). Neerupuudulikkus ja diureetiline ravi tiasiididega soodustab kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust.

Et ära hoida ksantiini sadestumist kuseteedes, tuleb ravi ajal palju juua (ööpäevane uriini kogus peaks olema vähemalt 2 liitrit täiskasvanutel) ja hoida uriini pH neutraalne või kergelt leeliseline.

Patsiendid luuüdi talitluse pärssumisega.

Ettevaatusabinõud

Allopurinooliga ei tohiks koos manustada merkaptopuriini, asatiopriini või tsüklofosfamiidi ilma erilise ettevaatuseta (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Antatsiidid

Arvatav toimemehhanism: vähenenud allopurinooli imendumine.

Ebasoovitatav toime: vähenenud allopurinooli efektiivsus.

Antatsiide ei tohiks võtta 3-e tunni jooksul pärast allopurinooli manustamist.

Antikoagulandid (varfariin)

Arvatav toimemehhanism: allopurinool võib pikendada antikoagulantide eliminatsiooni poolväärtusaega.

Ebasoovitatav toime: eritsused. Patsientidel, kes saavad ravi antikoagulantidega, peaks jälgima protrombiini taset või INR-i, kui alustatakse või lõpetatakse ravi allopurinooliga.

AKE-inhibiitorid

Arvatav toimemehhanism: pole teada.

Ebasoovitatav toime: risk ülitundlikkusreaktsioonide (Stevensi-Johnsoni sündroom, nahalööve) tekkeks.

Amoksisilliin ja ampitsilliin

Arvatav toimemehhanism: pole teada.

Ebasoovitatav toime: suurem tõenäosus nahalööbe tekkeks.

Teofülliin

Arvatav toimemehhanism: vähenenud teofülliooni metabolism.

Ebasoovitatav toime: risk teofülliooni mürgistuseks (iiveldus, oksendamine, palpitatsioonid, krambid).

Tsüklofosfamiid

Arvatav toimemehhanism: pole teada.

Ebasoovitatav toime: tsüklofosfamiidi taseme tõus ja poolestusaja pikenemine, mille tulemuseks on tsüklofosfamiidi mürgistus (luuüdi talitluse pärssumine).

Kui võimalik, siis vältida tsüklofosfamiidi ja allopurinooli samaaegset kasutamist.

Merkaptopuriin ja asatiopriin

Arvatav toimemehhanism: allopurinool pärsib merkaptopuriini ja asatiopriini ainevahetust.

Ebasoovitatav toime: asatiopriini mürgistus (iiveldus, oksendamine, leukopeenia, aneemia).

Nende ravimite annus peab allopurinooliga koos kasutamise korral olema umbes 25% võrra väiksem, et vältida võimalikku elu-ohtlikku mürgistust (luuüdi kahjustus).

Kui kliiniliselt on võimalik, siis tuleks seda kombinatsiooni vältida (vt lõik 4.4). Muul juhul tuleb tagada sage hematoloogiline jälgimine.

Pürasiinamiidi hüperurikeemiline toime suureneb. Allopurinool suurendab metaboliidi pürasiinhappe kontsentratsiooni vereplasmas, mis pärsib kusihappe eritumist neerude kaudu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Allopurinooli kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid, seetõttu peaks vältima ravimi kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Allopurinool ja selle metaboliit oksüpurinool erituvad rinnapiima, seetõttu tuleb ravimit kasutada rinnaga toitmise ajal ettevaatusega. Allopurinooli kasutamisega rinnaga toitmise ajal ei ole imikutel probleeme dokumenteeritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Allopurinool Nycomed-l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Väga sage (>1/10); Sage (>1/100 kuni <1/10); Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100); Harv (>1/10 000 kuni <1/1000); Väga harv (<1/10 000)

Tavaliselt kaasneb allopurinooliga nahalööve.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: leukopeenia, eosinofiilia, trombotsütopeenia, aplastiline aneemia ja agranulotsütoos.

Immuunsüsteemi häired

Harv: ülitundlikkusreaktsioonid. On esinenud surmajuhtumeid. Kõige varasem sümptomite avaldumine on olnud 1 päev peale ravi alustamist ja kõige hilisem kaks aastat peale ravi alustamist.

Ülitundlikkussündroom ehk DRESS esineb järgnevate sümptomite ja sündroomide erinevates kombinatsioonides: palavik, nahalööbed, vaskuliit, lümfadenopaatia, artralgia, leukotsütopeenia, eosinofiilia, hepato-splenomegalia, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides ja sapijuha kadumise sündroomiga (maksasiseste sapijuhade lagunemine ja kadumine). Haaratud võivad olla ka teised elundid (nt maks, kopsud, neerud, pankreas, südamelihase ja jämesool). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad mis tahes hetkel ravi ajal, tuleb allopurinool-ravi koheselt ja lõplikult katkestada.

Kui on ilmnenud generaliseerunud ülitundlikkusreaktsioonid, siis tavaliselt on olnud kahjustunud neerud ja/või maks, seda eriti surmaga lõppenud juhtude korral.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: palavik.
Aeg-ajalt: podagra ravi alustamisel.

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: silma makula kahjustus, makulaarne retiniit ja katarakt.

Vaskulaarsed häired

Harv: vaskuliit.
Väga harv: angioödem, tserebraalne vaskuliit.

Närvisüsteemi häired

Harv: erutus, segasus, perifeerne neuropaatia, peavalu, paresteesia, katatoonia.

Väga harv: aseptiline meningiit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Harv: koos ülitundlikkusreaktsiooniga bronhospasm, hingamissageduse vähenemine, riniit ja hingeldus.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt: iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: hepatotoksilisus (maksa näitajate muutused, hepatiit, maksapuudulikkus).

Neerude ja kuseteede häired

Harv: äge tubulaarne nekroos, interstitsiaalne nefriit, nefrolitiaas, neerukivid, tsüstiit.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: dermatoloogilised komplikatsioonid (10%...15% juhtudest). Kõige sagedasem allopurinooli kõrvaltoime on makulopapulaarne lööve, millele sageli eelneb kihelus, mis on tähtis hoiatav sümptom ja näidustus ravimi võtmise lõpetamiseks, et vältida raskemate tüsistuste teket.

Harv: ekfoliatiivne, urtikaarne ja purpurne kahjustus, vaskuliit, *erythema multiforme*, angioödeem.

Väga harv: tõsised nahareaktsioonid: Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimed on esinenud peamiselt neerutalitluse häiretega patsientidel. Kusihappe suure üleproduktiooniga patsiendi ravimisel (nt kasvajate korral) võib tugevasti suurenenud ksantiini eritumine põhjustada selle sadestumist neerudes ja kuseteedes.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise ravi on peamiselt sümptomaatiline ja toetav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Puriinid tekivad organismis peamiselt nukleiinhapete lagunemisel, väike kogus satub organismi ka toiduga. Puriinid lagunevad kusihappeks, mis eritub peamiselt uriiniga. Üks viimaseid lagunemisprodukte on ksantiin, mis oksüdeerub spetsiifilise ensüümi - ksantiini oksüdaasi toimel kusihappeks. See toimub peaaegu täielikult maksas. Allopurinool on puriini derivaat, mis inhibeerib ksantiini oksüdaasi ning seetõttu ka kusihappe teket. Madalates kontsentratsioonides on allopurinool konkureeriv inhibiitor, kõrgetes kontsentratsioonides mitte-konkureeriv inhibiitor. Suurem osa toimest on vahendatud allopurinooli aktiivse metaboliidi oküpurinooli kaudu, mis on mitte-konkureeriv inhibiitor. Allopurinooli manustamisel kusihappe tase hakkab

langema 2...3 päevaga. Maksimaalne langus saabub 7...10 päeva jooksul. Väheneb kusihappe ladestumine kudedes. Samal ajal toimub organismis mõõdukas ksantiini ja hüpoksaantiini kumuleerumine, ent viimased erituvad kusihapest kergemini. Tagasiside mehhanismi tõttu on allopurinoolil kaudne pärssiv toime puriini sünteesile. Enamikul podagrahaigetest on kusihappe eritumine uriiniga vähenenud, mistõttu võib allopurinooli kasutada ka kusihappekividega haigete raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Allopurinool imendub suukaudsel manustamisel seedetraktist 80...90% ulatuses. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub umbes 30...60 minuti pärast.

Jaotumine

Allopurinooli poolväärtusaeg vereplasmas on 1...2 tundi, oksüpurinooli poolväärtusaeg vereplasmas on normaalse neerutalitluse korral 15...25 tundi. Neerutalitluse häirete puhul pikeneb see märgatavalt. Kreatiini kliirensi korral alla 10 ml/min on oksüpurinooli poolväärtusaeg vereplasmas 125 tundi, vähene valkude tarvitamine (toiduga) võib seda pikendada. Valgu kasutamisel vähem kui 20 g päevas võib see kolmekordistuda. Neid asjaolusid tuleb arvestada neerutalitluse häirega, kahhektilise või alatoitumusega patsiendi ravimisel. Allopurinooli jaotusruumala on 1,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Umbes 70% metaboliseeritakse maksas ja seedekulglas aktiivseks metaboliidiks oksüpurinooliks, mis on samuti ksantiini oksüdaasi inhibiitor. Umbes 10% metaboliseeritakse allopurinool ribosiidiks (toime ei ole teada).

Eritumine

Allopurinool ja oksüpurinool erituvad peamiselt uriiniga (viimane suhteliselt aeglaselt), sest sarnaselt kusihappele alluvad need tubulaarsele reabsorptsioonile. Seetõttu kumuleerub oksüpurinool kergesti. Päevasest annusest umbes 10% eritub uriini allopurinoolina ja umbes 70% oksüpurinoolina; pikaajaline manustamine võib seda suhet muuta, kuna allopurinool inhibeerib omaenda ainevahetust. Ülejäänud osa allopurinoolist eritub väljaheitega. Allopurinool ja oksüpurinool erituvad ka rinnapiima (vt lõik 4.6).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Allopurinooli seostati näolõhe ja väikeste skeleti muutuste esinemisega hiirtel, aga see ei olnud teratogeenne suurtes doosides rottidel ja jänestel. Nende tulemuste tähtsus inimestele on kindlaks tegemata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

100 mg tablett:

krospovidoon, želatiin, kartulitärklis, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, talk.

300 mg tablett:

krospovidoon, želatiin, kartulitärklis, magneesiumstearaat, mikrokristalne tselluloos, talk.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 mg või 300 mg tabletid, 50 tk klaaspurgis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma AS
Jaama 55B
Põlva 63308
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Allopurinol Nycomed 100 mg: 229698

Allopurinol Nycomed 300 mg: 229798

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.12.1992

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juulis 2014