

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MILURIT 150 mg comprimate

MILURIT 200 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Milurit 150 mg comprimate

Fiecare comprimat conține alopurinol 150 mg.

Milurit 200 mg comprimate

Fiecare comprimat conține alopurinol 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Milurit 150 mg comprimate

Comprimate ovale, de culoare albă până la alb gri, marcate cu "E 353" pe una dintre fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Milurit 200 mg comprimate:

Comprimate ovale, de culoare albă până la alb gri, marcate cu "E 354" pe una dintre fețe și cu o linie mediană SNAP pe cealaltă față.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Adulți

- Toate formele de hiperuricemie care nu pot fi controlate prin dietă, incluzând hiperuricemia secundară de diverse etiologii și pentru complicațiile clinice ale hiperuricemiei, manifestate în special prin gută, nefropatie urică și pentru dizolvarea și prevenirea formării cristalelor de acid uric (calculi renali).
- Tratamentul recurenței formării de cristale mixte de oxalat de calciu, asociate cu hiperuricozurie simultană, dacă consumul de lichide, dieta și alte măsuri similare au eșuat.

Copii și adolescenți:

- Hiperuricemie secundară de diverse etiologii.
- Nefropatie urică în timpul tratamentului pentru leucemie.

- Afecțiuni ereditare cu deficite enzimatic, sindrom Lesch-Nyhan (deficit parțial sau total de hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază) și deficit de adenin fosforiboziltransferază.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Tratamentul cu alopurinol trebuie inițiat cu doze mici, de exemplu 100 mg/zi, pentru a reduce riscul de reacții adverse și doza trebuie crescută doar dacă valoarea serică a uraților nu este satisfăcătoare. În cazul în care funcția renală este deficitară se recomandă precauție suplimentară (vezi *Insuficiență renală*).

Se recomandă următoarele scheme terapeutice:

100 mg până la 200 mg pe zi, în cazuri ușoare,
300 mg până la 600 mg pe zi, în cazuri moderat-severe,
700 mg până la 900 mg pe zi, în cazuri grave.

Dacă este necesară calcularea dozei pe baza greutateii corporale, trebuie utilizate 2-10 mg/kg corp/zi.

Copii și adolescenți (cu vârsta sub 15 ani):

Doza recomandată este de 10 mg până la 20 mg/kg corp/zi, până la o doză maximă zilnică de 400 mg, divizată în 3 prize. Utilizarea la copii este rar indicată, cu excepția situațiilor de malignitate (în special în leucemie) și unele tulburări enzimatic cum este sindromul Lesch-Nyhan.

Vârstnici:

Având în vedere că nu există date specifice pentru această categorie de pacienți trebuie utilizate cele mai mici doze care determină valori serice satisfăcătoare ale uraților. O atenție deosebită trebuie acordată dozelor administrate în cazul insuficienței renale și situațiilor de la pct. 4.4 (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală:

Având în vedere că alopurinolul și metaboliții săi sunt excretați pe cale renală, insuficiența funcției renale poate duce la retenția substanței active și/sau a metaboliților săi, cu prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică.

Următoarea schemă poate servi drept ghid pentru ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală:

Clearance-ul creatininei	Doza zilnică
> 20 ml/min	Doză uzuală
10 până la 20 ml/min	100 până la 200 mg pe zi
< 10 ml/min	100 mg/zi sau mărirea intervalelor între administrări

În cazul unei insuficiențe renale severe, se recomandă administrarea unor doze mai mici de 100 mg pe zi sau administrarea unei doze de 100 mg la interval mai mare de o zi.

Dacă este posibilă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de oxipurinol, doza trebuie ajustată pentru a obține o concentrație plasmatică de oxipurinol mai mică de 100 micromol/l (15,2 mg/l).

Alopurinolul și metaboliții săi pot fi eliminați prin dializă. La pacienții care efectuează ședințe de dializă de 2-3 ori pe săptămână trebuie luată în considerare o schemă de tratament alternativă, cu administrarea de 300-400 mg alopurinol imediat după ședința de dializă și nicio doză în perioada interimară.

La pacienții cu insuficiență renală, administrarea concomitentă de alopurinol și diuretice tiazidice trebuie să se facă cu precauție deosebită. Trebuie administrată cea mai mică doză eficientă de alopurinol, cu o monitorizare atentă a funcției renale (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică trebuie să se utilizeze doze reduse. Se recomandă efectuarea periodică a testelor funcției hepatice la inițierea tratamentului.

Tratamentul afecțiunilor care implică circulația mare a uraților de exemplu neoplasm, sindrom Lesch-Nyhan

Înainte de inițierea terapiei citostatice se recomandă administrarea de alopurinol pentru corectarea hiperuricemiei și/sau hiperuricozuriei existente. Este importantă asigurarea adecvată a hidratării pentru a menține o diureză optimă și alcalinizarea urinei pentru a crește solubilitatea urinară a uraților/acidului uric. Doza de alopurinol trebuie să fie la valoarea minimă recomandată.

În nefropatia urică sau alte patologii care presupun o funcție renală compromisă, tratamentul trebuie continuat așa cum este recomandat în *Administrarea în insuficiență renală*.

Aceste măsuri pot reduce riscul de formare a depozitelor de xantină și/sau oxipurinol care pot complica tabloul clinic (vezi de asemenea pct. 4.5 și 4.8).

Monitorizare:

Pentru ajustarea dozelor este necesară monitorizarea la intervale stabilite a concentrațiilor plasmatice de urați și a concentrațiilor urinare de urați/acid uric.

Schema terapeutică recomandată în caz de reacții cutanate

Administrarea alopurinolului trebuie *imediat* întreruptă dacă apar reacții cutanate. După ameliorarea la reacții de intensitate ușoară, medicul poate decide re-începerea tratamentului cu alopurinol, dar cu doze mai mici (de exemplu 50 mg/zi), numai după evaluarea atentă a riscurilor. Doza poate fi apoi crescută treptat, sub o atentă monitorizare a reacțiilor cutanate sau a altor reacții adverse posibile. Dacă revin reacțiile cutanate tranzitorii, administrarea de alopurinol trebuie oprită definitiv, deoarece pot să apară reacții grave de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8).

Mod de administrare

Administrare orală.

Milurit poate fi administrat în doză unică zilnică, după masă. Este în general bine tolerat, mai ales când este administrat după masă. Dacă doza zilnică este mai mare de 300 mg și apar probleme gastro-intestinale, doza zilnică trebuie divizată.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Sindrom de hipersensibilitate, SSJ și NET

Reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol se pot manifesta în moduri diferite, incluzând exantem maculopapular, sindrom de hipersensibilitate (cunoscut de asemenea ca DRESS) și sindromul Stevens Johnson (SSJ)/necroliză epidermică toxică (NET).

Aceste reacții sunt diagnosticate clinic și pe reprezentarea lor clinică se bazează luarea deciziilor. În cazul în care aceste reacții apar în orice moment în timpul tratamentului, alopurinolul trebuie întrerupt imediat. Re-începerea tratamentului nu trebuie efectuată la pacienții cu sindrom de hipersensibilitate și SSJ/NET. Administrarea de corticosteroizi poate fi benefică în depășirea reacțiilor cutanate de hipersensibilitate (vezi pct. 4.8- *Tulburări ale sistemului imunitar și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*).

Alela HLA-B*5801

Alela HLA-B*5801 a fost identificată ca fiind un factor de risc de a dezvolta sindromul de hipersensibilitate și SSJ/NET la alopurinol. Frecvența prezenței alelei HLA-B*5801 variază foarte mult,

funcție de populațiile etnice: până la 20% la populația chineză HAN, 8-15% la cea thailandeză, în jur de 12% la populația coreană și 1-2% la indivizii de origine japoneză sau europeană.

La pacienții care fac parte din subgrupele la care prevalența acestor alele este mare trebuie luată în considerare efectuarea screeningului pentru alela HLA-B*5801 înainte de inițierea tratamentului cu alopurinol. Prezența unor afecțiuni renale cronice constituie un risc în plus pentru acești pacienți. În cazul în care nu este posibilă genotiparea alelei HLA-B*5801 la pacienții din populațiile chineză HAN, thailandeză sau coreană, inițierea tratamentului cu alopurinol trebuie luată în considerare numai după evaluarea atentă a beneficiilor și numai dacă acestea sunt considerate mai mari decât riscurile posibile. Utilizarea genotipării nu a fost stabilită la alte populații de pacienți. Dacă un pacient este cunoscut a fi purtător de alela HLA-B*5801, (în special cei cu descendență din populația chineză Han, thailandeză sau coreană) tratamentul cu alopurinol nu trebuie inițiat decât dacă nu există alte opțiuni terapeutice și beneficiile depășesc riscurile. Este necesară o atenție sporită pentru semnele sindromului de hipersensibilitate sau SSJ/NET și pacienții trebuie informați asupra întreruperii tratamentului imediat de la apariția primelor simptome.

SSJ/NET pot să apară și la pacienți care nu sunt purtători de alela HLA-B*5801, indiferent de populația etnică.

Insuficiență renală cronică

Pacienții cu insuficiență renală cronică și cei care utilizează concomitent diuretice, în special tiazide, în timpul tratamentului cu alopurinol pot prezenta risc crescut de a dezvolta reacții de hipersensibilitate, inclusiv SSJ/NET. Este necesară o monitorizare specială pentru detectarea simptomelor de apariție a sindromului de hipersensibilitate sau SSJ/NET și pacientul trebuie informat de necesitatea întreruperii tratamentului imediat și pentru totdeauna la prima apariție a simptomelor (vezi pct. 4.8).

Insuficiență hepatică sau renală

Doza de alopurinol trebuie redusă în cazul insuficienței hepatice sau renale (vezi pct. 4.2). Pacienții care utilizează tratament antihipertensiv sau pentru insuficiență cardiacă, de exemplu diuretice sau inhibitori ai ECA pot avea concomitent o insuficiență renală și alopurinolul trebuie administrat cu precauție la această categorie de pacienți.

Hiperuricemie asimptomatică

În general, hiperuricemia asimptomatică în sine nu este considerată ca indicație terapeutică pentru tratamentul cu Milurit. Aportul de lichide și modificarea dietei cu abordarea cauzei care stă la baza acestui proces pot ameliora această situație.

Criza acută de gută

Tratamentul cu alopurinol nu poate fi inițiat în timpul unei crize de gută, deoarece poate precipita apariția de noi crize.

În stadiile incipiente ale tratamentului cu alopurinol ca medicament uricozuric, acesta poate precipita o criză acută de artrită gutoasă. Ca urmare, se recomandă administrarea profilactică de antiinflamatoare nesteroidiene, sau de colchicină cel puțin 1 lună la inițierea tratamentului. Pentru detalii privind dozele, precauții și atenționări trebuie consultată literatura de specialitate.

Dacă apare o criză acută de gută în timpul tratamentului cu alopurinol, tratamentul trebuie continuat cu aceleași doze, în plus se va administra concomitent un antiinflamator nesteroidian pentru a trata criza de gută.

Azatioprină sau 6-mercaptopurină

Alopurinolul nu trebuie prescris la pacienții tratați cu azatioprină sau 6-mercaptopurină în afară de cazul în care doza acestor medicamente este redusă la 25% față de doza uzuală prescrisă (vezi pct. 4.5).

Depozite de xantină

În cazul în care formarea uraților este puternic crescută (de exemplu în bolile maligne și tratamentul lor, sindromul Lesch-Nyhan), concentrația absolută de xantină în urină poate rareori să crească, astfel încât

să determine formarea de depozite în țesuturi la nivelul tractului urinar. Acest risc poate fi micșorat printr-o hidratare adecvată, pentru a obține o diluare optimă a urinei.

Impactul asupra litiazei renale urice

Tratamentul adecvat cu alopurinol poate duce la dizolvarea semnificativă a calculilor renali de acid uric de la nivelul bazinetului, cu posibilitatea de a îndepărta posibilul impact la nivelul ureterului.

În cazul tratamentului pentru gută renală și litiazei renale urice, volumul urinar trebuie să fie cel puțin 2 l pe zi și pH-ul urinei trebuie să fie în limitele 6,4-6,8.

Hemocromatoză

Acțiunea primară a alopurinolului în tratamentul gutei este de inhibare a enzimei xantin oxidază. Xantin oxidaza poate fi implicată în reducerea și lichidarea depozitului hepatic de fer. În câteva studii efectuate la rozătoare s-a constatat creșterea depozitului de fer la animalele tratate cu alopurinol, în timp ce la altele nu s-a întâmplat acest lucru. În cadrul unui studiu efectuat la 28 voluntari sănătoși tratați cu alopurinol nu s-au observat modificări ale depozitului de fer hepatic. Nu există studii la om care să demonstreze siguranța administrării alopurinolului la pacienții cu hemocromatoză. Administrarea alopurinolului la pacienți cu hemocromatoză sau la rudele apropiate trebuie să se facă cu precauție.

Afecțiuni tiroidiene

În cadrul unui studiu extensiv de lungă durată, deschis au fost observate creșteri ale valorilor TSH (>5,5 μUI/ml) la pacienții sub tratament de lungă durată cu alopurinol (5,8%). Este necesară precauție la utilizarea alopurinolului la pacienți cu disfuncție tiroidiană.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

6-mercaptopurina și azatioprina:

Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptopurină care este inactivată de enzima xantin oxidază. În momentul administrării concomitente a 6-mercaptopurinei și azatioprinei cu alopurinol trebuie administrată un sfert din doza recomandată de 6-mercaptopurină sau azatioprină, deoarece este inhibată xantin oxidaza, astfel prelungindu-se activitatea acestora. Concentrația plasmatică a acestor medicamente poate ajunge la valori toxice dacă doza nu este redusă (vezi pct. 4.4).

Vidarabina (adenin arabinozida):

Dovezile existente sugerează că timpul de înjumătățire plasmatică al vidarabinei este crescut în prezența alopurinolului. Când cele două medicamente sunt administrate concomitent este necesară o atenție deosebită pentru a recunoaște efectele toxice.

Salicilații și agenții uricozurici:

Oxipurinolul, metabolitul principal terapeutic activ al alopurinolului, este excretat pe cale renală, similar uraților. Prin urmare medicamentele cu acțiune uricozurică, cum este probenecidul sau salicilații administrați în doze mari pot accelera eliminarea oxipurinolului. Acest lucru poate duce la scăderea activității terapeutice a alopurinolului, dar semnificația clinică trebuie evaluată individual.

Clorpropamida:

Dacă alopurinolul este administrat concomitent cu clorpropamida, în cazul unei funcții renale reduse, crește riscul de prelungire a activității hipoglicemiante, deoarece alopurinolul și clorpropamida sunt competitori la nivelul tubilor renali.

Anticoagulantele cumarinice:

S-a raportat o creștere a efectului warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice în cazul administrării concomitente cu alopurinol, de aceea pacienții care utilizează anticoagulante trebuie atent monitorizați.

Fenitoina:

Alopurinolul poate inhiba oxidarea hepatică a fenitoinii, dar semnificația clinică nu este încă cunoscută.

Teofilina:

A fost raportată inhibarea metabolizării teofilinei. Mecanismul interacțiunii ar putea fi explicat de implicarea xantin oxidazei în metabolizarea teofilinei la om. Concentrațiile plasmatice ale teofilinei trebuie monitorizate atunci când se inițiază tratamentul cu alopurinol sau la creșterea dozelor.

Ampicilina/amoxicilina:

A fost raportată creșterea incidenței erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții care au utilizat ampicilină sau amoxicilină concomitent cu alopurinol, comparativ cu pacienții care nu au utilizat această administrare concomitentă. Cauza acestei interacțiuni nu a fost stabilită. Totuși se recomandă prescrierea unui medicament alternativ la ampicilină sau amoxicilină la pacienții care utilizează și alopurinol.

Citostatice (de exemplu ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, mecloretamină):

Administrarea alopurinolului concomitent cu citostatice (de exemplu ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, halogenuri alchilate) a determinat mai frecvent apariția de discrazie sanguină, decât în cazul administrării în monoterapie.

De aceea trebuie monitorizată atent formula sanguină la intervale de timp regulate.

A fost raportată o deprimare marcată a funcției măduvei osoase la pacienții cu boli neoplazice (altele decât leucemia) tratați concomitent cu ciclofosfamidă sau alte medicamente citostatice și alopurinol. Totuși, în cadrul unor studii controlate efectuate la pacienți tratați cu ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină și/sau mecloretamină (clormetin clorhidrat), alopurinolul nu pare a crește efectul toxic al acestor medicamente citotoxice.

Hidroxid de aluminiu:

Administrarea concomitentă a hidroxidului de aluminiu cu alopurinol poate determina atenuarea efectului terapeutic al acestuia. De aceea administrarea celor două medicamente trebuie să se facă la un interval de cel puțin 3 ore.

Ciclosporina:

Raportările primite sugerează o creștere a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei în cazul administrării concomitente cu alopurinol. Trebuie luată în considerare o eventuală creștere a toxicității ciclosporinei, dacă este administrată concomitent cu alopurinol.

Didanosina:

La voluntarii sănătoși și la pacienții cu SIDA care utilizează didanosină, C_{max} plasmatică a acesteia și valorile ASC au fost dublate la administrarea concomitentă de alopurinol (300 mg pe zi) fără a influența timpul de înjumătățire plasmatică. Administrarea concomitentă a acestor două medicamente nu este în general recomandată. Dacă administrarea concomitentă este absolut obligatorie este necesară reducerea dozei de didanosină și monitorizarea strictă a pacientului.

Inhibitori ai ECA:

Utilizarea concomitentă cu alopurinol este asociată cu un risc crescut de a dezvolta leucopenie, în special la pacienții cu insuficiență renală. De aceea, se recomandă precauție.

S-a raportat o creștere a riscului de hipersensibilitate atunci când alopurinolul este administrat concomitent cu inhibitori ai ECA, mai ales în cazul pacienților cu insuficiență renală.

Administrarea concomitentă de alopurinol cu captopril poate crește riscul de reacții cutanate, mai ales în cazul unei insuficiențe renale cronice.

Diuretice:

S-a raportat o interacțiune între alopurinol și furosemid, ceea ce a dus la o creștere a concentrației plasmatice de urați și oxipurinol.

S-a raportat o creștere a riscului de reacții adverse de sensibilitate la administrarea alopurinolului concomitent cu diuretice, în special tiazidice, mai ales la pacienții cu insuficiență renală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există probe suficiente privind siguranța utilizării alopurinolului la femei gravide, deși a fost utilizat timp îndelungat, aparent fără consecințe privind starea de sănătate (vezi pct. 5.3).

Se utilizează în sarcină doar în cazul în care nu există altă alternativă terapeutică mai sigură și atunci când boala în sine reprezintă un risc pentru mamă sau făt.

Alăptarea

Alopurinolul și metabolitul său oxipurinolul sunt excretați în laptele matern. Utilizarea alopurinolului în timpul alăptării nu este recomandată. S-a demonstrat existența unei concentrații de 1,4 mg/l alopurinol și 53,7 mg/l oxipurinol în laptele matern la administrarea de alopurinol 300 mg /zi. Nu au fost observate efecte asupra copilului alăptat.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Deoarece au fost raportate reacții adverse cum sunt somnolență, vertij și ataxie în timpul tratamentului cu alopurinol, pacienții trebuie să fie precauți înainte de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a participa la activități periculoase, până când nu există convingerea că alopurinolul nu le afectează abilitățile necesare acestor activități.

4.8 Reacții adverse

Pentru acest medicament nu există documentație clinică modernă care să susțină determinarea frecvenței reacțiilor adverse. Frecvența reacțiilor adverse poate varia dependent de doza administrată sau în cazul administrării concomitente cu alte medicamente.

Categoriile de frecvențe atribuite reacțiilor adverse sunt bazate pe estimări: pentru majoritatea acestora, nu există date adecvate pentru calculul incidenței. Reacțiile adverse atribuite alopurinolului au fost raportate rareori sau foarte rar în timpul supravegherii după punerea pe piață.

Clasificarea frecvenței se bazează pe următoarea convenție:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$) ;

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) ;

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $\leq 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$ și $\leq 1/1\ 000$) ;

Foarte rare ($\leq 1/10\ 000$) ;

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Reacțiile adverse asociate administrării alopurinolului sunt în general rare și minore. Incidența acestora este mai mare în cazul prezenței insuficienței renale și/sau hepatice.

Tabel 1 Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Foarte rare	furunculoză
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte rare	agranulocitoză ¹ , anemie aplastică ¹ , trombocitopenie ¹ , granulocitoză, leucopenie, leucocitoză,

		eozinofilie și aplazie eritrocitară.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	reații de hipersensibilitate ²
	Foarte rare	limfom cu celule T angioimunoblastic ³ , reacție anafilactică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare	diabet zaharat, hiperlipidemie
Tulburări psihice	Foarte rare	depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte rare	comă, paralizie, ataxie, neuropatie periferică, parestezii, somnolență, cefalee, disgeuzie
	Cu frecvență necunoscută	meningită aseptică
Tulburări oculare	Foarte rare	cataractă, tulburări de vedere, modificări maculare
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare	vertij
Tulburări cardiace	Foarte rare	angină pectorală, bradicardie
Tulburări vasculare	Foarte rare	hipertensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	vărsături ⁴ , greață ⁴ , diaree
	Foarte rare	hematemeză, steatoree, stomatită, modificare a peristalticii colonului
	Cu frecvență necunoscută	dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	valori anormale ale testelor funcționale hepatice
	Rare	hepatită (incluzând necroză hepatocelulară și hepatită granulomatoasă) ⁵
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	erupții cutanate tranzitorii,
	Rare	Sindrom Stevens-Johnson/necroliză epidermică toxică ⁶
	Foarte rare	angioedem ⁷ , erupții induse de medicament, alopecie, modificări ale culorii părului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	dureri musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	urolitiază
	Foarte rare	hematurie, azotemie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	infertilitate la bărbați, disfuncție erectilă, ginecomastie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte rare	edeme, stare generală de rău, astenie, febră cu valori mari ⁸
Investigații diagnostice	Frecvente	creștere a concentrației plasmatică a hormonului de stimulare tiroidiană ⁹

¹Au fost raportate foarte rar trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică, în special la pacienții cu insuficiență renală și/sau hepatică, susținând necesitatea unei atenții deosebite la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2 și 4.4).

²Rareori au fost semnalate reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții cutanate asociate cu exfoliere, febră cu valori mari, limfadenopatie, artralgie și/sau eozinofilie, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET) (vezi Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat). Vasculita asociată și reacțiile tisulare se pot manifesta clinic diferit, incluzând hepatită, insuficiență renală, colangită acută, calculi de xantină și extrem de rar convulsii. De asemenea extrem de rar a fost raportat și șocul anafilactic. Dacă apar asemenea reacții în orice moment al tratamentului cu Milurit, acesta trebuie oprit imediat și definitiv.

A fost raportată apariția unei tulburări de hipersensibilitate întârziată multi-organ (cunoscută sub denumirea de sindrom de hipersensibilitate sau DRESS), cu manifestări variabile: febră cu valori mari, erupții cutanate tranzitorii, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, valori anormale ale testelor funcției hepatice și sindromul dispariției ductelor biliare intrahepatice (distrugerea și dispariția căilor biliare intrahepatice). Pot fi afectate și alte organe (de exemplu ficat, plămâni, rinichi, pancreas, miocard și colon). Dacă apar asemenea reacții în orice moment al tratamentului cu Milurit, acesta trebuie oprit imediat și definitiv.

Tratamentul nu trebuie reluat la pacienții cu sindrom de hipersensibilitate și SSJ/NET. Utilizarea corticosteroizilor poate fi recomandată pentru tratarea reacțiilor de hipersensibilitate cutanată.

Dacă apar reacții de sensibilitate generalizate, acestea au fost asociate cu tulburări renale și/sau hepatice mai ales în cazurile cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

³Limfomul cu celule T angioimunoblastic a fost descris foarte rar ca urmare a unei biopsii în cadrul unei limfadenopatii generalizate. Pare a fi reversibil la întreruperea tratamentului cu alopurinol.

⁴În cadrul unor studii clinice inițiale au fost raportate reacții ca greață și vărsături. Rapoarte suplimentare au sugerat că aceste reacții nu sunt semnificative și pot fi evitate prin administrarea alopurinolului după mese.

⁵Disfuncția hepatică poate evolua fără alte semne de hipersensibilitate generalizată.

⁶Reacțiile cutanate sunt cele mai frecvente reacții de hipersensibilitate și pot să apară oricând pe durata tratamentului. Pot fi pruriginoase, maculo-papulare, uneori supranivelate sau purpurice și rar cu modificări de exfoliere, ca în cazul sindromului Stevens-Johnson și necrolizei epidermice toxice (SSJ/NET). Cel mai mare risc de apariție a SSJ și NET, sau a altor reacții de hipersensibilitate grave, este în primele săptămâni de tratament. Cele mai bune rezultate în abordarea acestor reacții sunt obținute prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a utilizării oricărui medicament suspectat. Tratamentul cu Milurit trebuie oprit imediat dacă apar astfel de reacții. După ameliorarea la reacții de intensitate ușoară se poate re-începe tratamentul cu alopurinol cu doze mai mici (de exemplu 50 mg/zi), dozele putând fi ulterior crescute. Prezența alelei HLA-B*5801 a fost asociată cu creșterea riscului de apariție a sindromului de hipersensibilitate și SSJ/NET. Dacă reacțiile cutanate reapar, administrarea alopurinolului trebuie oprită definitiv, deoarece pot să apară reacții de hipersensibilitate grave (vezi *Tulburări ale sistemului imunitar*). Dacă SSJ/NET, sau alte reacții de hipersensibilitate grave nu pot fi excluse, NU se reia utilizarea alopurinolului, din cauza potențialului de reacții adverse grave sau reacții

cu evoluție letală. Diagnosticul clinic de SSJ/NET și alte reacții de hipersensibilitate stă la baza deciziei terapeutice. Dacă astfel de reacții apar în oricare moment al tratamentului, administrarea alopurinolului trebuie oprită imediat și definitiv.

⁷Angioedemul a fost raportat singur sau în asociere cu semne și simptome de hipersensibilitate generalizată.

⁸Febra cu valori mari a fost raportată ca atare sau însoțită de semne și simptome de hipersensibilitate generalizată la alopurinol (vezi *Tulburări ale sistemului imunitar*).

⁹Apariția creșterii valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) în studiile relevante nu a avut niciun impact asupra valorilor T4 liber sau au fost observate valori ale TSH care indică hipotiroidism subclinic.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

A fost raportată ingestia de până la 22,5 g alopurinol fără apariția reacțiilor adverse. Simptome și semne cum sunt greața, vărsăturile, diareea și amețelile au fost raportate la pacienți după administrarea a 20 g alopurinol. Pacienții au fost recuperați după instituirea unor măsuri suportive.

Supradozajul masiv cu alopurinol poate duce la inhibarea considerabilă a activității xantin-oxidazei, care nu are consecințe clinice, cu excepția administrării concomitente cu alte medicamente, în special 6 mercaptopurina și/sau azatioprina.

Tratament:

Nu se cunoaște un antidot specific.

Se recomandă o hidratare adecvată pentru a menține o diureză optimă care facilitează eliminarea alopurinolului și a metaboliților săi. Se poate efectua hemodializă, dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antigutoase, medicamente care inhibă formarea de acid uric, codul ATC: M04AA01.

Alopurinolul este un inhibitor al xantinoxidazei. Alopurinolul și principalul său metabolit oxipurinolul scad concentrațiile plasmatice și urinare ale acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei, o enzimă care catalizează oxidarea hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric. În plus față de inhibarea catabolismului purinei, la unii pacienți cu hiperuricemie, inhibarea *de novo* a biosintezei purinei este scăzută prin inhibarea hipoxantin-guanin fosforiboziltransferazei, prin mecanism de feedback. Alți metaboliți ai alopurinolului includ ribosid-alopurinol și ribosid-7 oxipurinol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Alopurinolul este activ administrat pe cale orală și este rapid absorbit din tractul gastro-intestinal. În urma studiilor alopurinolul a fost detectat în sânge după 30-60 minute după administrare. Biodisponibilitatea sa estimată variază între 67% și 90%. Concentrația plasmatică maximă a alopurinolului este atinsă în general după aproximativ 1,5 ore după administrarea orală, dar scade rapid și este foarte puțin detectabil după 6 ore. Concentrațiile plasmatică maxime ale oxipurinolului sunt atinse în general după 3-5 ore după administrarea orală și scad mult mai lent.

Distribuție

Alopurinolul este legat de proteinele plasmatică în cantități neglijabile, prin urmare legarea de proteinele plasmatică nu influențează semnificativ clearance-ul. Volumul de distribuție aparent al alopurinolului este de aproximativ 1,6 l/kg, ceea ce sugerează o captare relativ extinsă la nivelul țesuturilor. Concentrația tisulară nu a fost raportată la om, dar este posibil ca alopurinolul și oxipurinolul să fie prezenți în concentrații mari în ficat și mucoasa intestinală, unde activitatea xantin oxidazei este mare.

Metabolizare

Principalul metabolit al alopurinolului este oxipurinolul. Alți metaboliți ai alopurinolului includ ribosid-alopurinol și ribosid-7 oxipurinol.

Eliminare

Aproximativ 20% din doza administrată de alopurinol este eliminată prin materii fecale în mai puțin de 48-72 ore. Eliminarea alopurinolului se face în principal prin conversia metabolică la oxipurinol de către enzimele xantin-oxidază și aldehyd-oxidază, și mai puțin de 10% din medicamentul nemodificat este excretat în urină. Alopurinolul are un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 0,5 până la 1,5 ore.

Oxipurinolul are o acțiune inhibitorie mai slabă asupra xantin-oxidazei decât alopurinolul, dar timpul de înjumătățire plasmatică este mai mare. Estimările la om variază între 13 și 30 de ore. În consecință, acțiunea inhibitorie a xantin-oxidazei se menține timp de 24 ore după administrarea unei doze unice zilnice de alopurinol. La pacienții cu funcție renală normală oxipurinolul este acumulat treptat până la obținerea concentrației plasmatică la starea de echilibru. La acești pacienți concentrațiile plasmatică de oxipurinol sunt de 5-10 mg/l după administrarea unei doze de 300 mg alopurinol pe zi.

Oxipurinolul este eliminat sub formă nemodificată în urină, dar are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare prelungit, datorită reabsorbției tubulare. Valorile raportate ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 13,6 ore și 29 ore. Variațiile protocolului studiului și/sau ale clearance-ului creatininei la pacienți pot justifica discrepanțele considerabile ale acestor valori.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu disfuncție renală, clearance-ul alopurinolului și oxipurinolului poate să scadă, ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatică în cazul unui tratament de lungă durată. Pacienții cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei între 10 și 20 ml/min, prezintă concentrații plasmatică de oxipurinol de aproximativ 30 mg/l după un tratament prelungit cu alopurinol 300 mg/zi. Aceste concentrații plasmatică pot fi atinse la pacienții cu funcție renală normală după administrarea unei doze de 600 mg alopurinol pe zi. În consecință la pacienții cu insuficiență renală dozele de alopurinol trebuie reduse.

Farmacocinetica la pacienții vârstnici

La pacienții vârstnici farmacocinetica acestui medicament nu pare a fi modificată semnificativ, decât în situația prezenței unei insuficiențe renale (vezi *Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală*).

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutagenitate

Studii citogenetice *in vitro* au arătat că alopurinolul nu induce aberații cromozomiale la nivelul celulelor sanguine umane la concentrații de până la 100 µg/ml și *in vivo* la doze de până la 600 mg/zi, pe o perioadă de 40 luni.

Alopurinolul nu produce nitroso compuși și nu influențează transformarea limfocitelor *in vitro*.

Dovezile investigațiilor citologice și biochimice sugerează că alopurinolul nu are efecte de deteriorare a ADN în orice stadiu al ciclului celular și nu are efect mutagen.

Carcinogenitate

În studiile efectuate la șoareci și șobolani nu au fost puse în evidență probe de carcinogenitate după un tratament de 2 ani cu alopurinol.

Teratogenitate

În cadrul unui studiu efectuat la șoareci cărora li s-au administrat intraperitoneal doze de 50 mg sau 100 mg/kg pe zi în zilele 10 sau 13 de gestație au rezultat anormalități fetale, totuși într-un studiu similar efectuat la șobolani cărora li s-au administrat doze de 120 mg/kg pe zi în ziua 12 de gestație nu au fost observate anormalități. Studii extinse efectuate cu doze mari de alopurinol - la șoareci 100 mg/kg/zi, la șobolani de până la 200 mg/kg/zi și la iepuri de până la 150 mg/kg/zi - administrate oral în ziua 8 până în ziua 16 de gestație nu au produs efecte teratogene.

În cadrul unui studiu *in vitro* în care s-a utilizat glandă salivară fetală de la șoarece în cultură pentru a detecta embriotoxicitatea s-a dovedit faptul că alopurinolul nu este de așteptat să producă embriotoxicitate, în afara cazurilor în care s-a produs o toxicitate maternă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină

Amidonglicolat de sodiu (tip A)

Gelatină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, cu capac din plastic prevăzut cu amortizor de mișcare, care conține 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100 sau 120 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30 – 38, 1106 Budapesta
Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15061/2023/01-08

15062/2023/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2018
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023