

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MILURIT 100 mg, comprimate

MILURIT 300 mg, comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Milurit 100 mg comprimate

Fiecare comprimat conține alopurinol 100 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 50 mg.

Milurit 300 mg comprimate

Fiecare comprimat conține alopurinol 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate

Milurit 100 mg comprimate

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "E 351" pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

Milurit 300 mg comprimate

Comprimate rotunde, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu "E 352" pe una din fețe și cu o linie mediană pe cealaltă față, cu diametrul de aproximativ 10 mm.

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 origini și pentru complicațiile clinice ale hiperuricemiei, în special manifestate prin gută, nefropatie a uraților și pentru dizolvarea și prevenirea formării cristalelor de acid uric (calculi renali).
- Tratatamentul 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 origini.
- Nefropatie a acidului uric în timpul tratamentului pentru leucemie.
- Afecțiuni ereditare de deficiență enzimatică, sindrom Lesch-Nyhan (deficiență parțială sau totală de hipoxantin-guanin fosforiboziltransferază) și deficiență 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 reacțiilor adverse și doza trebuie crescută doar dacă nivelul uraților serici este nesatisfăcător. În cazul în care funcția renală este deficitară se recomandă precauție suplimentară (vezi *Insuficiență renală*).

Se recomandă următoarele scheme de dozaj:
 100 mg până la 200 mg pe zi în cazuri ușoare,
 300 mg până la 600 mg în cazuri moderat-severe,
 700 mg până la 900 mg în cazurile grave.

Dacă este necesară calcularea dozei pe baza greutății 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 doze. Utilizarea la copii este rar indicată, cu excepția situațiilor de malignitate (în special în leucemie) și unele tulburări enzimatică cum este sindromul Lesch-Nyhan.

Vârșnici:

Având în vedere că nu există date specifice pentru această categorie de pacienți trebuie utilizate cele mai mici doze care determină nivele satisfăcătoare de urați serici. O atenție deosebită trebuie acordată la dozele 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 pentru insuficiența renală:

Clearance-ul creatininei	Doza zilnică
> 20 ml/min	Doză normală
10 to 20 ml/min	100 până la 200 mg pe zi
< 10 ml/min	100 mg pe 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 un interval mai mare de o zi.

Dacă este posibilă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de oxipurinol, doza trebuie ajustată la un nivel plasmatic de oxipurinol mai mic de 100 micromol/l (15,2 mg/l).

Alopurinolul și metaboliții săi pot fi eliminați prin dializă. La pacienții dializați de 2-3 ori pe săptămână trebuie luată în considerare o schemă de dozaj 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 eficace 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 de funcționalitate hepatică la inițierea tratamentului.

Tratamentul afecțiunilor de circulare mare a uraților, de exemplu neoplasm, sindrom Lesch-Nyhan

Înainte de inițierea terapiei citostatice se recomandă administrarea de Milurit 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 Milurit trebuie să fie la nivelul minim recomandat.

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

Aceste măsuri pot reduce riscul de formare a depozitelor de xantină sau acid uric 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 concentrațiilor urinare de urați/acid uric.

Schema de dozaj recomandată pentru reacțiile cutanate

Administrarea alopurinolului trebuie imediat *întreruptă* dacă apar reacții cutanate. După ameliorare, în cazul unor reacții de intensitate ușoară medicul dumneavoastră 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, alopurinolul trebuie *întrerupt pentru totdeauna* 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, sindromul Stevens Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET)

Reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol se pot manifesta în moduri diferite, incluzând exantem maculopapular, sindrom de hipersensibilitate (cunoscut de asemenea ca DRESS) și SSJ/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 populația tailandeză, în jur de 12% la populația coreană și 1-2% la indivizii de origine japoneză sau europeană. Înainte de începerea tratamentului cu alopurinol trebuie luată în considerare efectuarea screening-ului pentru HLA-B*5801 la subgrupele de pacienți la care prevalența acestor alele se presupune a fi ridicată. În plus prezența afecțiunilor renale cronice pot crește riscul la acești pacienți. Dacă testele individuale pentru alela HLA-B*5801 sunt pozitive, pentru subgrupele de pacienți de origine chineză HAN, tailandeză sau coreană înainte de inițierea terapiei beneficiile tratamentului trebuie evaluate foarte atent și luate în considerare posibilele riscuri grave. Utilizarea genotipării nu a fost stabilită la alte populații de pacienți.

Dacă un pacient este cunoscut a fi purtător de alelă HLA-B*5801 (în special cei cu descendență chineză HAN, tailandeză sau coreană) tratamentul cu alopurinol nu trebuie inițiat decât dacă nu există altă alternativă terapeutică și beneficiile utilizării depășesc potențialele riscuri. 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 în continuare la pacienții care se dovedesc a fi negativi pentru HLA-B*5801, indiferent de originea lor etnică.

Insuficiență renală cronică

Pacienții cu insuficiență renală cronică și utilizarea concomitentă de diuretice sub tratament 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 ce apar primele simptome (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 primesc 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.

Hiperuricemia asimptomatică

Hiperuricemia asimptomatică în sine nu este în general considerată ca indicație terapeutică pentru tratamentul cu alopurinol. Aportul de fluide și modificarea dietei cu gestionarea cauzei care stă la baza acestui proces pot ameliora această situație.

Atacul acut de gută

Tratamentul cu alopurinol nu poate fi inițiat în timpul unui atac de gută deoarece poate precipita apariția de noi atacuri.

În stadiile incipiente ale tratamentului cu Milurit ca medicament uricozuric, acesta poate precipita un atac acut de artrită gutoasă. De aceea 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 un atac acut 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 atacul de gută.

Azatioprina sau 6-mercaptapurina

Alopurinolul nu trebuie prescris la pacienții tratați cu azatioprină sau 6-mercaptapurină în afară de cazul în care doza acestor medicamente este redusă la 25% față de doza normală 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 urinii.

Impactul litiazei renale și al acidului uric

Tratamentul adecvat cu Milurit poate conduce la dizolvarea semnificativă a pietrelor renale de acid uric de la nivelul pelvisului, cu posibilitatea de a îndepărta posibilul impact la nivel de ureter.

În cazul tratamentului pentru gută renală și a calculilor de acid uric, volumul urinar trebuie să fie de 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 făcute pe 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 pe 28 voluntari sănătoși tratați cu alopurinol nu s-au observat schimbări ale depozitului de fer hepatic. Nu există studii la om care să demonstreze siguranța administrării alopurinolului la pacienți 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 micro UI/ml) la pacienții sub tratament de lungă durată cu alopurinol (5,8%). Este necesară precauție la pacienții care utilizează alopurinol și au funcția tiroidiană afectată.

Fiecare comprimat Milurit 100 mg conține lactoză monohidrat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Milurit 100 mg comprimate și Milurit 300 mg comprimate conțin 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-mercaptapurina și azatioprina

Azatioprina este metabolizată la 6-mercaptapurină care este inactivată de enzima xantin oxidază. În momentul administrării concomitente a 6-mercaptapurinei și azatioprinei cu Milurit trebuie administrată un sfert din doza recomandată de 6-mercaptapurină sau azatioprină deoarece este inhibată xantin oxidaza astfel prelungindu-se activitatea acestora. Concentrația plasmatică a acestor medicamente poate ajunge la nivele toxice dacă doza nu este redusă.

Vidarabina (adenin arabinozida)

Dovezile existente sugerează că timpul de înjumătățire 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 medicamente uricozurice

Oxipurinolul, metabolitul principal al alopurinolului terapeutic activ, 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 comprimatelor de Milurit, dar semnificația clinică trebuie evaluată individual.

Clorpropamida

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

Anticoagulantele cumarinice

S-a raportat o creștere a efectului warfarinei și a altor anticoagulante la administrarea concomitentă 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. Nivelele teofilinei trebuie monitorizate atunci când se inițiază tratamentul cu alopurinol sau la creșterea dozelor.

Ampicilina/amoxicilina

A fost raportată creșterea erupțiilor cutanate tranzitorii la pacienții care au utilizat ampicilină sau amoxicilină concomitent cu alopurinol comparativ cu pacienții care nu au utilizat această asociere. 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 ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina)

Administrarea alopurinolului cu citostatice (de exemplu ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, halogenurile alchilate) a determinat apariția discraziei sanguine mai frecvent decât în cazul administrării acestor substanțe active singure.

De aceea trebuie monitorizată formula sanguină prin efectuarea testelor la intervale regulate de timp.

A fost raportată o consolidare a scăderii funcției măduvei osoase la pacienții cu boli neoplazice (altele decât leucemia) sub tratament cu ciclofosfamidă sau alte medicamente citostatice și alopurinol. Totuși în cadrul unor studii controlate cu pacienți tratați cu ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazonă și/sau mecloretamină (clometin 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 scăderea efectului terapeutic al alopurinolului. Trebuie să existe un interval de cel puțin 3 ore între administrarea celor două medicamente.

Ciclosporina

Raportările primite sugerează o creștere a concentrațiilor plasmatice ale ciclosporinei la tratamentul concomitent cu alopurinol. Trebuie luată în considerare o eventuală creștere a toxicității ciclosporinei dacă este administrată concomitent cu alopurinol.

Didanosina

La voluntari sănătoși și la pacienți bolnavi 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. Administrarea concomitentă a acestor două medicamente este în general contraindicată. 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 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.

Diuretice

S-a raportat o interacțiune între alopurinol și furosemid ceea ce a condus la o creștere a concentrației plasmatică 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 Milurit 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 activ oxipurinolul se excretă în laptele matern. Alopurinolul nu este recomandat în timpul alăptării. 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 efectele 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 ($\geq 1/1000$ și $\leq 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10000$ și $\leq 1/1000$) ;

Foarte rare ($\leq 1/10000$) ;

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 ridicată 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 limfatică	Foarte rare	agranulocitoză ¹ , anemie aplastică ¹ , trombocitopenie ¹ , granulocitoză, leucopenie, leucocitoză, eozinofilie și aplazie a celulelor roșii.
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	reații de hipersensibilitate ²
	Foarte rare	limfadenopatie angioimunoblastică 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, somniață, cefalee, disgeuzie
Tulburări oculare	Foarte rare	cataractă, tulburări vizuale, 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 recurentă, steatoree, stomatită, modificarea peristalticii colonului
	Cu frecvență necunoscută	dureri abdominale
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	teste funcționale hepatice anormale
	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 medicamentoase fixe, alopecie, decolorare a părului
Tulburări musculo-scheletice și	Foarte rare	dureri musculare

ale țesutului conjunctiv		
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, pirexie ⁸
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a valorilor plasmatice ale hormonului tiroidian ⁹

¹ Au 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).

² Rareori au fost semnalate reacții de hipersensibilitate, incluzând reacții cutanate asociate cu exfoliere, pirexie, limfadenopatie, artralgie și/sau eozinofilie, incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și Necroliză Epidermică Toxică (NET) (vezi Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat). Vasculita secundară și reacțiile tisulare asociate 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 alopurinol, acesta trebuie întrerupt *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: pirexie, erupții cutanate tranzitorii, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, anomalii ale testelor 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 întrerupt 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 cazul unui sfârșit letal (vezi pct. 4.4).

³ Limfadenopatia angioimunoblastică a fost descrisă foarte rar ca urmare a unei biopsii în cadrul unei limfadenopatii generalizate. Pare a fi reversibilă la întreruperea tratamentului cu alopurinol.

⁴ În cadrul unor studii clinice de început 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.

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

⁶ Reacțiile 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 alterări exfoliative, ca în cazul sindromului Stevens-Johnson și necrolizei epidermice toxice (SSJ/NET). Cel mai ridicat 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 este prin diagnosticarea precoce și întreruperea imediată a utilizării oricărui medicament suspectat. Tratamentul cu Milurit trebuie oprit imediat dacă apar astfel de reacții. După ameliorare, în cazul unor reacții de intensitate ușoară se poate reîncepe tratamentul cu alopurinol cu doze mai mici (de exemplu 50 mg/zi), doze care apoi pot fi 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 întreruptă pentru totdeauna 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 reluați utilizarea alopurinolului datorită potențialului de reacții grave sau reacții cu sfârșit letal. 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 întreruptă imediat și definitiv.

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

⁸ Pirexia a fost raportată ca atare sau însoțită de semne și simptome de hipersensibilitate generalizată (vezi *Tulburări ale sistemului imunitar*).

⁹ În cadrul studiilor relevante, apariția valorilor crescute ale hormonului tiroidian (TSH) nu a avut niciun impact asupra valorilor T4 liber sau au prezentat niveluri TSH care indicau un 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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@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 administrarea unor măsuri suportive.

Supradozajul masiv cu alopurinol poate conduce la inhibarea considerabilă a activității xantin-oxidazei, care nu are drept consecință decât afectarea medicației concomitente în special 6 mercatopurina 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 proceda la hemodializă dacă este necesar.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Cod ATC: M04A A01.

Alopurinolul este un inhibitor al xantinoxidazei. Alopurinolul și principalul său metabolit oxipurinolul scad nivelul plasmatic și urinar al acidului uric prin inhibarea xantinoxidazei, o enzimă care catalizează oxidarea hipoxantinei în xantină și a xantinei în acid uric. În plus la 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 maximă plasmatică 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. Nivelele plasmatiche 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 plasmatiche în cantități neglijabile, prin urmare legarea de proteinele plasmatiche 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 oameni, 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 alopurinol-ribosid și oxipurinol-7-ribosid.

Eliminare

Aproximativ 20% din doza administrată de alopurinol este eliminată prin 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 substanța activă nemodificată este excretată 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 plasmatic 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 plasmatiche la starea de echilibru. La acești pacienți concentrațiile plasmatiche 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 la eliminare lung, datorită reabsorbției tubulare. Valorile raportate ale timpului de înjumătățire la eliminare variază între 13,6 ore și 29 ore. Variațiile în designul studiului și/sau clearance-ul creatininei la pacienți pot justifica discrepanțele considerabile ale acestor valori.

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală afectată clearance-ul alopurinolului și oxipurinolului poate să scadă ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatiche în cazul unui tratament de lungă durată. Pacienții cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei între 10 și 20 ml/min, prezintă concentrații plasmatiche de oxipurinol de aproximativ 30 mg/l după un tratament prelungit cu alopurinol 300 mg/zi. Aceste concentrații 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 *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 până la 100 microg/ml și *in vivo* la doze până la 600 mg/zi pe o perioadă de 40 luni.

Alopurinolul nu produce nitroso compuși și nu afectează 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 mutagenic.

Carcinogenitate

În studiile pe 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 pe șoareci care au primit intraperitoneal doze de 50 mg sau 100 mg/kg pe zi în zilele 10 sau 13 de gestație au rezultat anomalități fetale. Totuși într-un studiu similar pe șobolani care au primit 120 mg/kg pe zi în ziua 12 de gestație nu au fost observate anomalități. Studii extinse cu doze orale mari de alopurinol la șoareci 100 mg/kg/zi, la șobolani până la 200 mg/kg/zi și iepuri până la 150 mg/kg/zi administrate 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 a indicat 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

Milurit 100 mg comprimate

Amidonglicolat de sodiu tip A,
Stearat de magneziu
Talc
Povidonă K 25
Amidon de cartof
Lactoză monohidrat.

Milurit 300 mg comprimate

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Milurit 100 mg comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 50 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 40 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 60 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 70 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 80 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 120 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 90 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 30 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 40 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 50 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 60 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 70 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 80 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 90 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 100 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 110 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 120 comprimate

Milurit 300 mg

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 30 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 40 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 60 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 70 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 80 comprimate

Cutie cu un flacon din sticlă brună, închis cu capac din PE prevăzut cu inel de siguranță și compensator flexibil de atenuare a mișcării, conținând 90 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 30 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 40 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 50 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 60 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 70 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 80 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 90 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 100 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 110 comprimate

Cutie cu blistere din PVC-PVdC/Al conținând 120 comprimate

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

Milurit 100 mg
8881/2016/01-17

Milurit 300 mg comprimate
8882/2016/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie, 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.