

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: 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

- Alopurinolul este indicat în reducerea formării uraților/acidului uric în situațiile în care există deja depozite formate de urați/acid uric (de exemplu gută, tofi gutoși, nefrolitiază) sau există un risc clinic predictibil (de exemplu tratamentul unei malignități potențial legată de o nefropatie acută a acidului uric).

Principalele situații clinice în care poate apărea depozitul de urați/acid uric sunt:

- Gută idiopatică;
- Litiază urică;

- Nefropatie acută a acidului uric;
- Boală neoplazică și boală mieloproliferativă cu rată mare de circulație a celulelor, în care nivelele crescute de urați sunt fie spontane fie datorate unei terapii citotoxice;
- Tulburări ale unor enzime legate de o producție mărită de urați, cum este de exemplu hipoxantin-guanin fosforiboziltransferaza, incluzând sindromul Lesch-Nyhan; glucozo-6-fosfataza incluzând boala stocării de glicogen; fosforibozilpirofosfat sintetaza, fosforibozilpirofosfat amidotransferaza, adenin fosforiboziltransferaza.

Alopurinolul este indicat în tratamentul litiazei renale 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) relaționată cu activitatea deficitară a adenin-fosforiboziltransferazei.

Alopurinolul este indicat în profilaxia urolitiazii și a formării de calculi de oxalat de calciu, asociate cu hiperuricozurie, atunci când administrarea de fluide, dieta și alte măsuri similare au eșuat.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul cu alopurinol trebuie inițiat cu doze mici de ex. 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 Administrarea în insuficiența 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 greutatei 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. Utilizarea la copii este rar indicată, cu excepția situațiilor de malignitate (în special în leucemie) și unele tulburări enzimatice cum este sindromul Lesch-Nyhan.

Administrarea la vârstnici:

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*).

Administrarea în insuficiență renală:

Având în vedere că alopurinolul și metaboliții săi sunt excretați pe cale renală, insuficiența funcției renale poate duce la retenția medicamentului și a metaboliților săi cu prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică. 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 plasmatiche 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 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 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune).

Administrarea în 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 urașilor ex. 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 urașilor/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 *Administrarea 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 urași și concentrațiilor urinare de urași/acid uric.

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)

La utilizarea Milurit au fost raportate reacții adverse cutanate care pun viața în pericol ca sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET). Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor și monitorizați cu atenție în cazul reacțiilor cutanate. Cel mai mare risc de apariție a SSJ sau NET este în primele săptămâni de tratament. Tratamentul cu Milurit trebuie întrerupt dacă apar simptome sau semne ale SSJ sau NET (de ex. erupție tranzitorie cutanată progresivă adesea cu vezicule sau leziuni ale mucoaselor). Cel mai mare risc de a prezenta SSJ sau NET este în prima săptămână de tratament. Cele mai bune rezultate în tratarea SSJ sau NET pot fi obținute în cazul unei diagnosticări precoce și întreruperii imediate a administrării oricărui medicament suspectat. Întreruperea precoce a tratamentului este asociată cu o prognoză mai bună. Dacă pacientul prezintă SSJ sau NET la utilizarea Milurit, tratamentul cu Milurit nu mai trebuie reînceput niciodată la acest pacient.

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. Tratamentul cu alopurinol trebuie IMEDIAT întrerupt dacă apar erupții cutanate tranzitorii sau alte simptome de hipersensibilitate deoarece acestea pot determina reacții de hipersensibilitate grave (incluzând SSJ/NET și DRESS) (vezi pct. 4.8).

Alela HLA-B*5801

În cadrul unor studii farmacogenetice retrospective, caz-controlate, alela HLA-B*5801 a fost identificată ca fiind un factor de risc genetic de a dezvolta SSJ/NET la alopurinol (posibil și alte reacții de hipersensibilitate grave) la pacienți chinezi HAN, Thai, coreeni, japonezi și europeni. Până la 20-30% din populația chineză HAN, africani și indieni sunt purtători de alelă HLA-B*5801 în timp ce numai 1-2% din nord europeni, US europeni și japonezi se estimează a fi purtători de alelă HLA-B*5801. Înainte de începerea tratamentului cu alopurinol trebuie luat în considerare efectuarea screening-ului pentru HLA-B*5801 la subgrupele de pacienți la care prevalența acestor alele se presupune a fi ridicată. Dacă testele individuale sunt pozitive tratamentul cu alopurinol nu trebuie inițiat decât dacă nu există altă alternativă terapeutică și beneficiile utilizării depășesc potențialele riscuri. Pacienții care prezintă un test negativ pentru HLA-B*5801 prezintă un risc scăzut de a dezvolta SSJ/NET.

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. Utilizarea corticosteroizilor poate fi recomandată pentru tratarea reacțiilor de hipersensibilitate cutanată (vezi pct. Reacții adverse -Tulburări ale sistemului imunitar și Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat).

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 ECA pot avea concomitent o insuficiență renală și alopurinolul trebuie administrat cu precauție la această categorie de pacienți.

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.

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.

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.

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

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.

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 agenții uricourici:

Oxipurinolul, metabolitul principal al alopurinolului terapeutic activ, este excretat pe cale renală similar urașilor. Prin urmare medicamentele cu acțiune uricourică 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 tubilor 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 asocieră. Cauza acestei interacțiuni nu a fost stabilită. Totuși se recomandă prescrierea unui medicament alternativ la ampicilină sau amoxicilină la pacienții care utilizează și alopurinol.

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloretamina:

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.

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. 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.

Diuretice tiazidice:

S-a raportat o interacțiune între alopurinol și furosemid ceea ce a condus 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 Milurit la femei gravide, deși a fost utilizat timp îndelungat aparent fără consecințe privind starea de sănătate.

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

Raportările indică faptul că alopurinolul și oxipurinolul sunt excretați în laptele matern. S-a demonstrat existența unei concentrații de 1,4 mg/l alopurinol și 53,7 mg/l oxipurinol în laptele matern la administrarea de Milurit 300 mg/zi. Totuși nu există date privind efectele alopurinolului și ale metaboliților săi asupra sugarilor alăptați.

De aceea Milurit nu trebuie administrat în timpul perioadei de alăptare.

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 (care 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 limfatic	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	reacții de hipersensibilitate ²
	Foarte rare	limfadenopatie angioimunoblastică ³
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
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, decolorarea părului
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare	dureri musculare
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	hematurie, azotemie
	Cu frecvență necunoscută	urolitiază
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

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 ex. 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. Dacă reacțiile cutanate sunt de intensitate ușoară, după ameliorarea simptomelor se poate reîncepe tratamentul cu alopurinol cu doze mai mici (ex. 50 mg/zi), doze care apoi pot fi crescute. 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*).

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 <http://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 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 metabolizilor 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, codul ATC: M04AA01.

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 metabolizi ai alopurinolului includ ribosid-aopurinol și ribosid-7 alopurinol.

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 metabolizi ai alopurinolului includ alopurinol-ribosid și oxipurinol-7-ribosid.

Eliminare

Aproximativ 20% din doza administrată de alopurinol este eliminată nemodificată prin fecale. 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 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.

Farmacocinetica la pacienții cu insuficiență renală

La pacienții cu funcție renală afectată clearance-ul alopurinolului și oxipurinolului poate să scadă ceea ce duce la creșterea concentrației plasmatice în cazul unui tratament de lungă durată. Pacienții cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei între 10 și 20 ml/min, prezintă concentrații plasmatice 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 alopurinolului 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 până la 100μg/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 anormalități 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 anormalități. 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

Amidonglicolat de sodiu tip A

Stearat de magneziu

Talc

Povidonă K 25

Amidon de cartof

Lactoză monohidrat

Milurit 300 mg

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

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

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 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

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, H - 1106 Budapesta,

Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Milurit 100 mg

8881/2016/01-07

Milurit 300 mg

8882/2016/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie, 2018

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