

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milurit, 100 mg, tabletki

Milurit, 300 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera odpowiednio 100 mg lub 300 mg allopurynolu (*Allopurinolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki 100 mg zawiera 50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Milurit, 100 mg, tabletki:

Białe lub szarawe tabletki, bez zapachu, okrągłe, płaskie, o niezaokrąglonych brzegach, z wygrawerowanym napisem „E351” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Milurit, 300 mg, tabletki:

Białe lub szarawe tabletki, bez zapachu, okrągłe, płaskie, o niezaokrąglonych brzegach, z wygrawerowanym napisem „E352” na jednej stronie i linią podziału na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie wszystkich postaci hiperurykემii, których nie można kontrolować dietą, w tym hiperurykemia wtórna różnego pochodzenia i powikłania kliniczne stanów przebiegających z hiperurykemią, zwłaszcza jawną dna moczanowa, nefropatia moczanowa (np. w trakcie leczenia nowotworów) oraz w celu rozpuszczenia złogów i zapobiegania powstawaniu kamieni moczanowych.
- Leczenie nawracającej kamicy nerkowej z kamieniami nerkowymi o mieszanym składzie wapniowo-szczawianowym, z towarzyszącą hiperurykemią, gdy leczenie płynami, dietą i innymi sposobami okazało się nieskuteczne.
- Choroby nowotworowe i zespoły mieloproliferacyjne z szybkim obrotem komórkowym, w których zwiększone stężenie moczanów występuje samoistnie lub wywołane jest leczeniem cytotoksycznym.
- Zaburzenia czynności niektórych enzymów, prowadzące do nadprodukcji moczanów, np.:
 - fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej (np. zespół Lescha-Nyhana);
 - glukozo-6-fosfatazy (np. choroba spichrzeniowa glikogenu);
 - syntetazy fosforybozylpirofosforanowej;
 - amidotransferazy fosforybozylpirofosforanowej;
 - fosforybozylotransferazy adeninowej.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie allopurynolem należy rozpoczynać w małej dawce, np. 100 mg na dobę, w celu zmniejszenia ryzyka działań niepożądanych, a zwiększać ją jedynie, jeśli odpowiedź w postaci stężenia moczanów w surowicy jest niezadowolająca. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z osłabioną czynnością nerek (patrz zaburzenia czynności nerek).

Zaleca się następujące schematy dawkowania:

- 100 do 200 mg na dobę w stanach lekkich;
- 300 do 600 mg na dobę w stanach umiarkowanie ciężkich;
- 700 do 900 mg na dobę w stanach ciężkich.

Jeśli konieczne jest obliczenie dawki na kilogram masy ciała, należy stosować następujący zakres dawek: 2 do 10 mg/kg masy ciała na dobę.

Dzieci i młodzież (dzieci poniżej 15 lat)

Zalecana dawka to 10 do 20 mg/kg masy ciała na dobę, do maksymalnej dawki 400 mg na dobę w trzech dawkach podzielonych. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci jest rzadko wskazane, z wyjątkiem chorób nowotworowych (szczególnie białaczki) i niektórych zaburzeń enzymatycznych, takich jak zespół Lescha-Nyhana.

Osoby w podeszłym wieku

Ze względu na brak specyficznych danych, należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewnia zadowalającą redukcję moczanów. Szczególną uwagę należy zwrócić na zalecenia w zaburzonej czynności nerek i w niektórych przypadkach wymienionych w punkcie 4.4.

Zaburzenia czynności nerek

Allopurynol i jego metabolity wydalone są przez nerki, dlatego też zaburzenia czynności nerek mogą prowadzić do retencji substancji czynnej i (lub) jej metabolitów, a w konsekwencji do przedłużenia ich okresów półtrwania w osoczu.

Poniższy schemat służyć jako wskazówka do modyfikacji dawkowania w niewydolności nerek:

| Klirens kreatyniny | Dawka dobową |
|---------------------------|---|
| > 20 ml/min | dawkowanie standardowe |
| 10 do 20 ml/min | 100 to 200 mg na dobę |
| < 10 ml/min | 100 mg/dobę lub podawanie w dłuższych odstępach czasu |

W przypadku ciężkiej niewydolności nerek wskazane może być stosowanie dawki mniejszej niż 100 mg na dobę lub też podawanie dawki 100 mg w odstępach dłuższych niż 24 godziny.

Jeśli możliwe jest monitorowanie stężenia oksypurynolu w osoczu, to dawkowanie allopurynolu należy ustalić tak, aby stężenie oksypurynolu było mniejsze niż 100 µmol/l (15,2 mg/l).

Allopurynol i jego metabolity są usuwane z organizmu podczas dializy nerkowej. Jeśli pacjent wymaga dializy dwa lub trzy razy w tygodniu, należy rozważyć następujący, alternatywny schemat dawkowania: podawanie 300-400 mg produktu leczniczego Milurit tuż po każdej dializie, bez podawania kolejnych dawek do czasu następnego zabiegu.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek jednocześnie podawanie allopurynolu i tiazydowych leków moczopędnych wymaga szczególnej ostrożności. Allopurynol należy poddawać w najmniejszej skutecznej dawce, starannie monitorując czynność nerek (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy zmniejszyć dawki produktu leczniczego. Zaleca się okresowe wykonywanie testów czynnościowych wątroby we wstępnym okresie leczenia.

Dawkowanie w leczeniu chorób z intensywnym obrotem moczanowym, np. w chorobach nowotworowych, w zespole Lescha-Nyhana

Zaleca się zastosowanie produktu leczniczego Milurit przed rozpoczęciem leczenia cytotoksycznego w celu wyrównania hiperurykემii i (lub) hiperurykozurii. Istotne jest zapewnienie właściwego nawodnienia pacjenta w celu utrzymania optymalnej diurezy oraz alkalizacja moczu w celu zwiększenia rozpuszczalności moczianów/kwasu moczowego. Produkt leczniczy Milurit należy stosować w dawkach mieszczących się w dolnych granicach zalecanego zakresu dawkowania.

W przypadku pacjentów z nefropatią moczanową lub inną patologią zaburzającą czynność nerek, należy przestrzegać zaleceń podanych w punkcie: *Zaburzenia czynności nerek*.

Powyższe zalecenia mają na celu zmniejszenie ryzyka odkładania złogów ksantyny oraz (lub) oksypurynolu, co mogłoby niekorzystnie wpłynąć na stan kliniczny pacjenta (patrz także punkty 4.5 i 4.8.)

Monitorowanie pacjentów

We właściwych odstępach czasu należy oznaczać stężenie moczianów w surowicy i w moczu oraz kwasu moczowego w moczu, w celu dostosowania dawki produktu leczniczego.

Zalecenia dotyczące dawkowania przy występowaniu reakcji skórnych

W razie wystąpienia reakcji skórnych należy **natychmiast** zaprzestać podawania allopurynolu. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych można przywrócić podawanie allopurynolu w małej dawce (np. 50 mg/dobę) po starannym rozważeniu występujących zagrożeń. Następnie można stopniowo zwiększać dawkę monitorując występowanie reakcji skórnych i innych ewentualnych działań niepożądanych. W razie nawrotu wysypki należy odstawić allopurynol **na stałe**, biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia nasilonych reakcji skórnych (patrz punkt 4.8).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Milurit należy stosować doustnie raz na dobę, po posiłku. Produkt leczniczy Milurit jest dobrze tolerowany przez pacjentów, zwłaszcza jeśli przyjmowany jest po posiłkach. Jeśli dobową dawkę produktu leczniczego jest większa niż 300 mg i wystąpią objawy nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego, lek można podawać w dawkach podzielonych.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN)

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą przejawiać się w różnoraki sposób, w tym jako rumień grudkowo-plamkowy, zespół nadwrażliwości (znany także jako reakcje z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi - DRESS) oraz SJS/TEN. Reakcje te są rozpoznaniem klinicznym, a ich postaci

kliniczne stanowią podstawę do podejmowania decyzji o stosowaniu leku. W razie wystąpienia takich reakcji w każdym momencie leczenia należy natychmiast przerwać stosowanie allopurynolu. Nie należy ponownie narażać na kontakt z lekiem pacjentów z zespołem nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości. (Patrz punkt 4.8 – *Zaburzenia układu immunologicznego i Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*).

allel HLA-B*5801

Wykazano, że allel HLA-B*5801 jest powiązany z ryzykiem ogólnoustrojowego zespołu nadwrażliwości (osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, ang. DRESS) oraz zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. TEN). Częstość występowania allelu HLA-B*5801 różni się znacząco w grupach etnicznych: do 20% w populacji chińskiej (Han), 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego.

Należy rozważyć przeprowadzenie badania przesiewowego w celu wykrycia HLA-B*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem w podgrupach pacjentów o znanej, dużej częstości występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększać ryzyko u tych pacjentów. Jeśli nie będzie możliwe przeprowadzenie genotypowania HLA-B*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, rozpoczęcie leczenia musi poprzedzać dokładna ocena korzyści i uznanie, że przeważają one nad możliwym większym ryzykiem.

Zastosowanie genotypowania w innych populacjach pacjentów nie zostało określone.

Jeśli pacjent jest nosicielem allelu HLA-B*5801 [dotyczy to zwłaszcza osób pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego], nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie są dostępne inne opcje leczenia, a korzyści z leczenia przeważają ryzyko. Należy szczególnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy DRESS albo SJS lub TEN, a pacjenta należy poinformować o konieczności natychmiastowego zaprzestania leczenia w chwili wystąpienia pierwszych objawów. Objawy SJS lub TEN mogą wystąpić nawet u pacjentów, u których wynik badania wykrywającego HLA-B*5801 był negatywny, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.

Przewlekła niewydolność nerek

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek jednocześnie stosujący leki moczopędne (zwłaszcza tiazydowe) mogą być zagrożeni zwiększonym ryzykiem rozwoju reakcji nadwrażliwości, w tym SJS/TEN związanych z allopurynolem. Należy szczególnie uważnie obserwować pacjentów w kierunku występowania objawów zespołu nadwrażliwości lub SJS/TEN a pacjentów należy poinformować, aby w razie pojawienia się pierwszych objawów natychmiast i na stałe przerwali leczenie (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby należy stosować mniejsze dawki produktu leczniczego (patrz punkt 4.2). U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca, leczonych np. lekami moczopędnymi czy inhibitorami konwertazy angiotensyny, mogą wystąpić jednocześnie zaburzenia czynności nerek. Dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Milurit w tej grupie pacjentów.

Bezobjawowa hiperurykemia

Ogólnie uważa się, że bezobjawowa hiperurykemia nie jest wskazaniem do stosowania produktu leczniczego Milurit i może być wyrównana przez podawanie płynów, zastosowanie odpowiedniej diety oraz leczenie jej przyczyny.

Stosowanie w ostrym napadzie dny

Nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem do chwili całkowitego ustąpienia ostrego napadu dny moczanowej ponieważ może to wywołać kolejne napady.

W początkowym okresie leczenia produktem leczniczym Milurit, podobnie jak w przypadku środków urykozurycznych, może wystąpić ostre dnawe zapalenie stawów. Dlatego też zaleca się profilaktyczne stosowanie odpowiedniego leku przeciwzapalnego lub kolchicyny przez co najmniej jeden miesiąc. Należy zasięgnąć odpowiednich informacji z literatury fachowej, dotyczących szczegółowych zaleceń dawkowania i środków ostrożności i ostrzeżeń.

Jeśli u pacjenta przyjmującego allopurynol wystąpi ostry napad dny, należy kontynuować leczenie allopurynolem nie zmieniając dawki produktu leczniczego i jednocześnie podawać odpowiedni lek przeciwzapalny.

Azatiopryna i 6-merkaptopuryna

Allopurynolu nie wolno przepisywać pacjentom leczonym azatiopryną lub 6-merkaptopuryną, chyba że dawka tych leków jest zmniejszona do 25% pierwotnie przepisanej dawki (patrz punkt 4.5).

Odkładanie się złogów ksantynowych

W stanach, w których występuje znaczne zwiększenie wytwarzania moczanów (np. w chorobach nowotworowych i podczas ich leczenia, w zespole Lescha-Nyhana) całkowite stężenie ksantyny w moczu może, w rzadkich przypadkach, zwiększyć się na tyle, by spowodować odkładanie się złogów ksantynowych w drogach moczowych. Ryzyko to można zminimalizować zapewniając właściwe nawodnienie pacjenta w celu uzyskania optymalnego rozcieńczenia moczu.

Zaklinowanie moczanowych kamieni nerkowych

Ponieważ prawidłowe leczenie produktem leczniczym Milurit doprowadza do rozpuszczenia dużych kamieni moczanowych znajdujących się w miedniczkach nerkowych, istnieje niewielka możliwość ich zaklinowania się w moczowodzie.

W trakcie leczenia dny i kamicy moczanowej dobową objętość moczu musi wynosić co najmniej 2 litry, a pH moczu musi zawierać się w zakresie 6,4-6,8.

Hemochromatoza

Główne działanie allopurynolu w leczeniu dny polega na hamowaniu enzymu oksydazy ksantynowej. Oksydaza ksantynowa może uczestniczyć w redukcji i usuwaniu zmagazynowanego w wątrobie żelaza. Niektóre badania na gryzoniach wykazały zwiększone magazynowanie żelaza u zwierząt leczonych allopurynolem, choć są badania, które tego nie potwierdzają. Badanie obejmujące 28 zdrowych ochotników nie wykazało zmian w wątrobowym magazynowaniu żelaza podczas leczenia allopurynolem. Nie ma badań oceniających bezpieczeństwo stosowania allopurynolu u pacjentów z hemochromatozą. Podawanie allopurynolu chorym lub ich bliskim krewnym powinno odbywać się z dużą ostrożnością.

Zaburzenia tarczycy

W długoterminowym otwartym badaniu kontynuacyjnym zaobserwowano zwiększone wartości TSH (>5,5 μ IU/ml) u pacjentów poddanych długotrwałemu leczeniu allopurynolem (5,8%). Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy.

Laktoza

Każda tabletką leku Milurit 100 mg zawiera 50 mg laktozy. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

6-Merkaptopuryna i azatiopryna

Azatiopryna jest metabolizowana do 6-merkaptopuryny, którą inaktywuje oksydaza ksantynowa. Produkt leczniczy Milurit jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Milurit z 6-merkaptopuryną lub azatiopryną powoduje wydłużenie czasu działania tych leków. Dlatego też należy stosować tylko 1/4 zalecanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny, jeżeli podaje się je jednocześnie z produktem leczniczym Milurit. Stężenie tych produktów leczniczych w surowicy może osiągać poziom toksyczny, chyba że ich dawka zostanie zmniejszona.

Widarabina (arabinozyd adeniny)

Dostępne dane sugerują, że obecność allopurynolu wydłuża okres półtrwania widarabiny. W przypadku jednoczesnego podawania obu leków konieczna jest uważna obserwacja pacjenta w celu wykrycia objawów zwiększonego działania toksycznego.

Salicylany i środki zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów

Oksypurynol, który jest głównym metabolitem allopurynolu i wykazuje działanie terapeutyczne, jest wydalany przez nerki w sposób podobny do moczanów. Dlatego też produkty lecznicze zwiększające wydalanie kwasu moczowego/moczanów, takie jak probenecyd, lub salicylany stosowane w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu, co może zmniejszyć skuteczność produktu leczniczego Milurit. Jednakże kliniczne znaczenie tej interakcji należy ocenić indywidualnie w każdym przypadku.

Chlorpropamid

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którym podaje się jednocześnie produkt leczniczy Milurit i chlorpropamid, może wystąpić większe ryzyko przedłużenia działania hipoglikemizującego. Powodem tego jest możliwość konkurencji allopurynolu i chlorpropamidu podczas wydalania w cewkach nerkowych.

Leki przeciwzakrzepowe - pochodne kumaryny

Rzadko opisywano przypadki zwiększenia działania przeciwzakrzepowych leków z grupy pochodnych kumaryny, w tym warfaryny, podczas jednoczesnego stosowania z allopurynolem. Dlatego też wszystkich pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe należy uważnie monitorować.

Fenytoina

Allopurynol może hamować utlenianie fenytoiny w wątrobie, ale kliniczne znaczenie tej reakcji nie zostało wykazane.

Teofilina

Opisano hamowanie metabolizmu teofiliny. Mechanizm powyższej interakcji można tłumaczyć tym, że u człowieka oksydaza ksantynowa bierze udział w biotransformacji teofiliny. Należy monitorować stężenie teofiliny u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie allopurynolem, lub gdy zwiększana jest jego dawka.

Ampicylina lub amoksycylina

Obserwowano zwiększenie częstości występowania wysypek skórnych u pacjentów przyjmujących jednocześnie ampicylinę lub amoksycylinę i allopurynol, w porównaniu do pacjentów nie przyjmujących obu produktów leczniczych jednocześnie. Nie ustalono przyczyny zaobserwowanej zależności. Jednakże zaleca się, jeżeli to tylko możliwe, stosowanie innych antybiotyków niż ampicylina lub amoksycylina u pacjentów leczonych allopurynolem.

Cytostatyki (cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, chlormetyna)

Zaburzenia składu krwi występują częściej, gdy allopurynol podaje się razem z cytostatykami (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, halogenki alkilowe) niż gdy te substancje czynne są podawane osobno.

Dlatego należy regularnie kontrolować morfologię krwi.

Obserwowano nasilenie hamowania czynności szpiku kostnego u pacjentów z chorobą nowotworową (inną niż białaczka), leczonych cyklofosfamidem oraz innymi lekami cytotoksycznymi i otrzymujących jednocześnie allopurynol. Jednakże w kontrolowanym badaniu klinicznym u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, doksorubicyną, bleomycyną, prokarbazyną i (lub) mechloretramina (chlorowodorkiem chlormetyny), allopurynol nie zwiększał toksyczności tych leków.

Wodorotlenek glinu

Jeśli jednocześnie przyjmuje się wodorotlenek glinu, allopurynol może mieć słabsze działanie. Należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin między przyjmowaniem obu leków.

Cyklosporyna

Doniesienia wskazują, że stężenie cyklosporyny w osoczu może zwiększyć się podczas jednoczesnego podawania allopurynolu. Należy się liczyć z możliwością nasilenia toksyczności cyklosporyny podczas jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych.

Dydanozyna

Jednoczesne stosowanie allopurynolu (w dawce 300 mg na dobę) u zdrowych ochotników oraz u pacjentów zakażonych wirusem HIV otrzymujących dydanozynę powodowało podwojenie wartości C_{max} w osoczu oraz AUC dydanozyny, pozostając bez wpływu na okres półtrwania w fazie eliminacji. Ogólnie nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania allopurynolu i dydanozyny, może być konieczne zmniejszenie dawki dydanozyny. Pacjentów należy dokładnie monitorować.

Inhibitory ACE

Jednoczesne stosowanie z allopurynolem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju leukopenii zwłaszcza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. W związku z tym zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych produktów.

Istnieją doniesienia o wzroście ryzyka reakcji nadwrażliwości w przypadkach, gdy allopurynol podawano równocześnie z inhibitorami ACE, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek.

Jednoczesne podawanie allopurynolu i kaptoprylu może zwiększać ryzyko wystąpienia reakcji skórnych, zwłaszcza w przypadku przewlekłej niewydolności nerek.

Leki moczopędne

Opisywano interakcje między allopurynolem a furosemidem, prowadzące do wzrostu stężenia moczanów i oksypurynolu w surowicy.

Podawanie allopurynolu razem z lekami moczopędnymi, szczególnie tiazydowymi, zwiększa ryzyko reakcji nadwrażliwości, szczególnie przy upośledzonej czynności nerek.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Milurit podczas ciąży nie jest wystarczająco udokumentowane mimo jego szerokiego stosowania przez wiele lat bez niekorzystnych następstw chorobowych (patrz punkt 5.3).

Produkt może być stosowany w ciąży jedynie w przypadkach, gdy nie ma bezpieczniejszej alternatywy, a sama choroba niesie za sobą ryzyko dla matki lub nienarodzonego dziecka.

Karmienie piersią

Allopurynol i jego metabolit, oksypurynol, są wydzielane z mlekiem kobiet karmiących piersią. Nie zaleca się stosowania allopurynolu podczas karmienia piersią.

U kobiety przyjmującej allopurynol w dawce 300 mg na dobę, stężenia allopurynolu i oksypurynolu w pokarmie wynosiły odpowiednio 1,4 mg/l i 53,7 mg/l. Nie obserwowano wpływu na dziecko karmione piersią. Z tego względu nie zaleca się stosowania leku Milurit u kobiet w okresie karmienia piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, takich jak senność, zawroty głowy i ataksja u pacjentów przyjmujących allopuryinol, należy zachować szczególną ostrożność do czasu upewnienia się, że allopuryinol nie wywołuje u nich negatywnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Brak współczesnej dokumentacji klinicznej tego produktu leczniczego, która mogłaby być wykorzystana dla oceny częstości występowania działań niepożądanych. Częstość działań niepożądanych może być różna w zależności od stosowanej dawki oraz w przypadku leczenia skojarzonego z innymi produktami leczniczymi.

Częstości występowania przypisane do wymienionych poniżej działań niepożądanych zostały określone w przybliżeniu, dla większości z tych działań nie są dostępne odpowiednie dane pozwalające określić częstość występowania. Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu leku do obrotu określono jako występujące rzadko lub bardzo rzadko.

Kategorie częstości występowania określono w następujący sposób:

| | |
|----------------|--------------------------------------|
| Bardzo często | ($\geq 1/10$) |
| Często | ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) |
| Niezbyt często | ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) |
| Rzadko | ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) |
| Bardzo rzadko | ($< 1/10\ 000$) |

Częstość nieznana (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane, związane ze stosowaniem allopuryinolu, występują rzadko w populacji leczonych pacjentów i w większości przypadków mają niewielkie nasilenie. Częstość występowania działań niepożądanych zwiększa się w przypadkach współistniejącej choroby nerek i (lub) wątroby.

Tabela 1 Działania niepożądane

| Klasyfikacja układów i narządów | Częstość | Działania niepożądane |
|-------------------------------------|---------------------------------|---|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | Bardzo rzadko | Czyrączność |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Bardzo rzadko | Agranulocytoza ¹ , niedokrwistość aplastyczna ¹ , trombocytopenia ¹ , granulocytoza, leukopenia, leukocytoza, eozynofilia i wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Niezbyt często Bardzo rzadko | Reakcje nadwrażliwości ² Angioimmunoblastyczny chłoniak z komórek T ³ Reakcja anafilaktyczna |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo rzadko | Cukrzyca, hiperlipidemia |
| Zaburzenia psychiczne | Bardzo rzadko | Depresja |
| Zaburzenia układu nerwowego | Bardzo rzadko | Śpiączka, porażenia, ataksja, neuropatia, parestezje, senność, ból głowy, zaburzenia smaku |
| | Nieznana | Jałowe zapalenie opon |

| | | |
|---|----------------|--|
| | | mózgowo-rdzeniowych |
| Zaburzenia oka | Bardzo rzadko | Zaćma, zaburzenia widzenia, zmiany w obszarze plamki żółtej |
| Zaburzenia ucha i błędnika | Bardzo rzadko | Zawroty głowy |
| Zaburzenia serca | Bardzo rzadko | Dławica piersiowa, bradykardia |
| Zaburzenia naczyniowe | Bardzo rzadko | Nadciśnienie tętnicze |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Niezbyt często | Wymioty ⁴ , nudności ⁴ , biegunka |
| | Bardzo rzadko | Nawracające krwawe wymioty, biegunki tłuszczowe, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmiana częstości wypróżnień |
| | Nieznana | Bóle brzucha |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Niezbyt często | Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby ⁵ |
| | Rzadko | Zapalenie wątroby (w tym martwica i ziarniniakowe zapalenie wątroby) ⁵ |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często | Wysypka |
| | Rzadko | Zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN) ⁶ |
| | Bardzo rzadko | Obrzęk naczynioruchowy ⁷ , rumień trwały, łysienie, odbarwienie włosów |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo rzadko | Bóle mięśniowe |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Rzadko | Kamica moczowa |
| | Bardzo rzadko | Krwimocz, mocznica |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | Bardzo rzadko | Niepłodność u mężczyzn, zaburzenia erekcji, ginekomastia |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Bardzo rzadko | Obrzęki, ogólne złe samopoczucie, osłabienie, gorączka ⁸ |
| Badania diagnostyczne | Często | Podwyższenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) |

¹ Bardzo rzadko zgłaszano przypadki wystąpienia małopłytkowości, agranulocytozy i niedokrwistości aplastycznej, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby, co potwierdza konieczność zachowania szczególnej ostrożności u tych pacjentów (patrz punkty 4.2 i 4.4).

² Ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje skórne ze złuszczeniem naskórka, gorączką, powiększeniem węzłów chłonnych, pseudochłoniakiem, bólami stawów, leukopenią i (lub) eozynofilią (DRESS), zespołem Stevensa-Johnsona i toksycznym martwiczym oddzieleniem się naskórka, występują rzadko (patrz: Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej). Związane z tym zapalenie naczyń i odczynu tkankowe mogą przejawiać się w różnoraki sposób, w tym powiększeniem wątroby i śledziony, zapaleniem wątroby, zespołem znikających przewodów żółciowych (zniszczenie oraz zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych), zaburzeniami czynności nerek i bardzo rzadko drgawkami. Zmiany mogą wystąpić również w innych narządach (np. wątroba, płuca, nerki, trzustka, mięsień sercowy i okrężnica). Bardzo rzadko opisywano wstrząs anafilaktyczny. Tego rodzaju objawy mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Jeżeli wystąpią, produkt leczniczy Milurit należy odstawić NATYCHMIAST i NA STAŁE.

Nie należy ponownie podawać produktu leczniczego pacjentom, u których wystąpił zespół nadwrażliwości oraz SJS/TEN. Stosowanie glikokortykosteroidów może mieć korzystny wpływ na łagodzenie skórnych reakcji nadwrażliwości. W momencie wystąpienia uogólnionych reakcji nadwrażliwości zazwyczaj występują zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek, szczególnie w przypadkach kończących się zgonem (patrz punkt 4.4).

³ Bardzo rzadko po dokonaniu biopsji z powodu uogólnionej limfadenopatii opisywano angioimmunoblastycznego chłoniaka z komórek T. Zmiany z reguły przemijają po odstawieniu produktu leczniczego Milurit.

⁴ We wczesnych badaniach klinicznych odnotowywano występowanie nudności i wymiotów. Późniejsze doniesienia wskazują, że objawy te nie stanowią poważnego problemu i można im zapobiec przyjmując produkt leczniczy Milurit po posiłkach.

⁵ Opisywano zaburzenia czynności wątroby bez wyraźnych innych objawów uogólnionej nadwrażliwości.

⁶ Reakcje skórne są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi i mogą wystąpić w każdym momencie leczenia. Mogą to być zmiany swędzące, grudkowo-plamiste, niekiedy łuskowate, czasem plamicze i rzadko złuszczone takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (SJS/TEN). Ryzyko wystąpienia SJS, TEN i innych ciężkich reakcji nadwrażliwości jest najwyższe w pierwszych tygodniach leczenia. W opanowywaniu takich reakcji najlepsze efekty daje wczesne rozpoznanie i natychmiastowe odstawienie leku, który jest podejrzany o takie działanie. W przypadku wystąpienia takich zmian, produkt leczniczy Milurit należy NATYCHMIAST odstawić. Po ustąpieniu łagodnych reakcji skórnych można w razie potrzeby przywrócić podawanie allopuryngolu w małej dawce (np. 50 mg/dobę), a następnie stopniowo zwiększać dawkę. Wykazano związek obecności allelu HLA-B*5801 z ryzykiem rozwoju zespołu nadwrażliwości oraz SJS/TEN związanych z allopuryngolem.

Jeżeli zmiany skórne wystąpią ponownie, produkt leczniczy Milurit należy odstawić NA STAŁE, ponieważ mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (patrz: *Zaburzenia układu immunologicznego*).

W przypadku gdy nie można wykluczyć wystąpienia SJS/TEN lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości, NIE WOLNO ponownie podawać allopuryngolu ze względu na ryzyko ciężkich, a nawet zakończonych zgonem reakcji. Rozpoznanie kliniczne zespołu Stevensa-Johnsona/toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka pozostaje nadal podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych. Jeśli na którymkolwiek etapie leczenia pojawią się tego typu reakcje, allopuryngol należy odstawić natychmiast i na stałe.

⁷ Zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości, jak i bez takich objawów.

⁸ Zgłaszano występowanie gorączki z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi bardziej uogólnionej reakcji nadwrażliwości na produkt leczniczy Millurit, jak i bez takich objawów (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego).

⁹ Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) stwierdzone w odpowiednich badaniach nie miało żadnego wpływu na stężenie wolnej T4 ani też stężenie TSH nie wskazywało na subkliniczną niedoczynność tarczycy.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Opisano przypadki spożycia do 22,5 g allopurynolu bez wystąpienia działań niepożądanych. U pacjenta, który przyjął 20 g allopurynolu odnotowano między innymi nudności, wymioty, biegunkę i zawroty głowy. Po zastosowaniu ogólnego leczenia podtrzymującego pacjent powrócił do zdrowia. Wchłonięcie dużych dawek produktu leczniczego Milurit może spowodować znaczne zmniejszenie aktywności oksydazy ksantynowej, co prawdopodobnie nie wywoła szkodliwych następstw, chyba że jednocześnie stosuje się inne leki, a zwłaszcza 6-merkaptopurynę i (lub) azatioprynę.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum. Właściwe nawodnienie organizmu zapewnia utrzymanie optymalnej diurezy i wspomaga wydalanie allopurynolu oraz jego metabolitów. W razie konieczności można zastosować hemodializę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciw dnie moczanowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego, kod ATC: M04AA01

Mechanizm działania

Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Allopurynol i jego główny metabolit oksypurynol zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu i moczu poprzez hamowanie oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego utlenianie hipoksantyny do ksantyny i ksantyny do kwasu moczowego. Poza hamowaniem katabolizmu puryn, u niektórych, choć nie u wszystkich pacjentów z hiperurykemią zmniejszeniu ulega biosynteza puryn *de novo* dzięki hamowaniu na drodze sprzężenia zwrotnego fosforybozylotransferazy hipoksantyno-guaninowej. Inne metabolity allopurynolu są to: rybozyd allopurynolu i 7-rybozyd oksypurynolu.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Allopurynol jest aktywny po podaniu doustnym i szybko się wchłania z górnego odcinka przewodu pokarmowego. Badania wykrywały allopurynol we krwi po 30 do 60 minutach od podania. Szacowana biodostępność waha się od 67% do 90%. Maksymalne stężenia allopurynolu w osoczu występują zwykle po około 1,5 h. od doustnego podania produktu Milurit, ale szybko się zmniejszają i po 6 godzinach są prawie niewykrywalne. Maksymalne stężenia oksypurynolu osiągnęte są zwykle po 3 do 5 godzinach od doustnego podania produktu Milurit i utrzymują się dość długo.

Dystrybucja

Allopurynol w minimalnym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego uważa się, że zmiany w wiązaniu z białkami nie zmieniają istotnie jego klirensu. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 l/kg, co wskazuje na stosunkowo intensywny wychwyty przez tkanki. Nie podawano stężeń allopurynolu w tkankach u ludzi, ale prawdopodobnie allopurynol i oksypurynol będą obecne w największych stężeniach w wątrobie i w błonie śluzowej jelit, gdzie aktywność oksydazy ksantynowej jest duża.

Metabolizm

Głównym metabolitem allopurynolu jest oksypurynol. Z innych metabolitów można wymienić jeszcze rybozyd allopurynolu i rybozyd 7-oksypurynolu.

Eliminacja

Około 20% przyjętego doustnie allopurynolu jest wydalane z kałem w ciągu 48-72 godzin. Eliminacja allopurynolu odbywa się głównie na drodze metabolicznej konwersji do oksypurynolu przy udziale oksydazy ksantynowej i oksydazy aldehydowej, natomiast z moczem wydalana jest mniej niż 10% niezmiennego leku. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi około 0,5 do 1,5 godziny. Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale okres półtrwania oksypurynolu w osoczu jest dużo dłuższy. Szacowane wartości u ludzi wahają się od 13 do 30 godzin. W związku z tym skuteczne hamowanie oksydazy ksantynowej utrzymuje się przez całą po podawaniu allopurynolu w jednej dawce dobowej. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek dochodzi do stopniowej akumulacji oksypurynolu aż do stężenia oksypurynolu w osoczu osiągnie stan stacjonarny. Tacy pacjenci, przyjmujący 300 mg allopurynolu na dobę, zwykle mają stężenia oksypurynolu w osoczu 5-10 mg/l.

Oksypurynol jest wydalany w postaci niezmiennego z moczem, ale ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, ponieważ ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych. Opiswane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji wahają się od 13,6 godzin do 29 godzin. Duże rozbieżności w podanych wartościach mogą być związane z różnicami w konstrukcji badań i (lub) różnicami w klirensie kreatyniny pacjentów.

Farmakokinetyka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Klirens allopurynolu i oksypurynolu znacznie się zmniejsza u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, co prowadzi do zwiększonych stężeń w osoczu w czasie leczenia przewlekłego. U pacjentów z upośledzoną czynnością nerek, u których wartości klirensu kreatyniny wynoszą między 10 a 20 ml/min, po przedłużonym leczeniu allopurynolem w dawce 300 mg na dobę stwierdzano stężenia oksypurynolu w osoczu około 30 mg/l. Jest to w przybliżeniu stężenie, które u pacjentów z prawidłową czynnością nerek osiąga się przy dawkach 600 mg na dobę. U chorych z zaburzoną czynnością nerek konieczne jest więc zmniejszenie dawki leku Milurit.

Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku

Kinetyka leku prawdopodobnie nie zmienia się pod wpływem innych czynników niż pogorszenie czynności nerek (patrz *Farmakokinetyka pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*).

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Badania cytogenetyczne wskazują, że allopurynol nie indukuje aberracji chromosomalnych w ludzkich komórkach krwi *in vitro* w stężeniach do 100 mikrogramów/ml ani *in vivo* w dawkach do 600 mg/dobę podawanych średnio przez okres 40 miesięcy.

Allopurynol nie daje związków nitrozowych *in vivo* ani nie wpływa na transformację limfocytów *in vitro*.

Dowody z badań biochemicznych i innych badań cytologicznych silnie wskazują, że allopurynol nie ma szkodliwego wpływu na DNA na żadnym etapie cyklu komórkowego i nie jest mutageny.

Karcynogenność

Nie stwierdzono dowodów na karcynogenność u myszy i szczurów, u których allopurynol podawano przez okres do 2 lat.

Teratogenność

W jednym badaniu u myszy, którym podawano dootrzewnowo dawki 50 lub 100 mg/kg w 10. lub 13. dniu ciąży stwierdzano wady rozwojowe, jednak w podobnym badaniu u szczurów po dawkach 120 mg/kg podawanych w 12. dniu ciąży nie obserwowano wad rozwojowych. W szeroko zakrojonych badaniach dużych doustnych dawek allopurynolu dawki do 100 mg/kg/dobę u myszy, dawki do 200 mg/kg/dobę u szczurów i dawki do 150 mg/kg/dobę u królików podawane od 8. do 16. dnia ciąży nie wywierały żadnego działania teratogenego.

Badanie *in vitro* wykorzystujące płodowe gruczoły ślinowe myszy w hodowli do wykrywania embriotoksyczności wykazało, że allopurynol nie powinien być embriotoksyczny, jeśli nie wywiera toksycznego działania u matki.

6. SZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Milurit, 100 mg, tabletki:

laktoza jednowodna,
skrobia ziemniaczana,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
powidon K-25,
talk,
magnezu stearynian.

Milurit, 300 mg, tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna,
karboksymetyloskrobia sodowa (typ A),
żelatyna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
magnezu stearynian.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3. Okres ważności

Milurit, 100 mg, tabletki
3 lata

Milurit, 300 mg, tabletki
5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki, Milurit, 100 mg: butelka z barwnego szkła z zakrętką z PE w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 40, 50, 60, 70, 80 lub 120 tabletek.

Tabletki, Milurit, 300 mg: butelka z barwnego szkła z zakrętką z PE w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30, 40, 60, 70, 80 lub 100 tabletek.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PROTERAPIA Spółka z o.o.
ul. Komitetu Obrony Robotników 45 D
02-146 Warszawa

8. NUMER POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 100 mg: R/1632
Tabletki 300 mg: 4148

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Tabletki 100 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.07.1979
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2014

Tabletki 300 mg:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.05.1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.01.2024