

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20180239/40
ВГ/МА/МР -	68768-7, 09-04-2025
Параметър №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Милурит 150 mg таблетки
Милурит 200 mg таблетки

Milurit 150 mg tablets
Milurit 200 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Милурит 150 mg таблетки: 150 mg алопуринол (*allopurinol*) във всяка таблетка.
Милурит 200 mg таблетки: 200 mg алопуринол (*allopurinol*) във всяка таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Милурит 150 mg таблетки: Бели или сиво-бели, овални, таблетки с гравирен надпис "E 353" от едната страна и с делителна черта от другата страна. Дължината на таблетката е около 11 mm, а ширината е около 5 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Милурит 200 mg таблетки: Бели или сиво-бели, овални, таблетки с гравирен надпис "E 354" от едната страна и с SNAP делителна черта от другата страна. Дължината на таблетката е около 11,5 mm, а ширината е около 6 mm.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни:

- Всички форми на хиперурикемия, които не се контролират с диета, включително вторична хиперурикемия от различен произход и клинични усложнения на хиперурикемични състояния, предимно клинично изявена подагра и уратна нефропатия, както и за разтваряне и профилактика на уратна калкулоза (камъни в бъбреците).
- Лечение на рецидив на смесени калциевооксалатни бъбречни камъни при придружаваща хиперурикемия в случаите, когато приемът на течностите, диетичния режим и други подобни мерки са неефекасни.

Деца и юноши:

- Вторична хиперурикемия от различен произход.
- Уратна нефропатия по време на лечение на левкемия.



- Наследствен ензимен дефицит, синдром на Lesch-Nyhan (частичен или тотален дефицит на хипоксантин-гуанин фосфорибозил трансфераза) и дефицит на аденин фосфорибозилтрансфераза.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни:

Алопуринол трябва да се въвежда в ниска доза, напр. 100 mg дневно, за да се намали рискът от нежелани лекарствени реакции, и да се увеличава само ако отговорът по отношение на нивата на урати в серума е незадоволителен. При нарушена бъбречна функция трябва да се проявява особено внимание (вж. „Бъбречно увреждане“).

Предлагат се следните дозови схеми:

100-200 mg дневно при леки форми,
300-600 mg дневно при умерено тежки форми,
700-900 mg дневно при тежки форми.

Ако е необходимо определяне на дозата на база телесно тегло (mg/kg), трябва да се прилага доза от 2 до 10 mg/kg телесно тегло на ден.

Педиатрична популация (Деца на възраст под 15 години):

Препоръчителната доза е 10 до 20 mg/kg телесно тегло на ден, до максимална доза от 400 mg дневно, разделена в три приема. Рядко има показания за употреба при деца, освен в случай на злокачествени образувания (най-вече левкемия) и определени ензимни нарушения, като синдром на Lesch-Nyhan.

Старческа възраст:

Поради липсата на конкретни данни, трябва да се прилага най-ниската доза, при която се постига добро понижение на нивото на урати. По-специално внимание следва да се отдели на препоръките при бъбречно увреждане и определени случаи, посочени в точка 4.4 (вж. т.4.4).

Бъбречно увреждане:

Тъй като алопуринол и неговите метаболити се екскретират през бъбреците, нарушената бъбречна функция може да доведе до задържане на активното вещество и/или на негови метаболити с последващо удължаване на плазмения им полуживот.

Таблицата по-долу може да послужи като справка за адаптиране на дозата при бъбречно увреждане:

Креатининов клирънс	Дневна доза
> 20 ml/min	нормална доза
10 до 20 ml/min	100 до 200 mg дневно
< 10 ml/min	100 mg/дневно или на по-големи интервали от време

В случай на тежко увредена бъбречна функция може да е препоръчителна употребата на доза под 100 mg дневно или на единични дози от 100 mg на интервали, по-големи от един ден.

При наличие на условия за наблюдение на концентрациите на оксипуринол в плазмата, дозата трябва да се коригира така, че да се поддържат нива на оксипуринол в плазмата под 100 микромол/литър (15,2 mg/литър).



Алопуринол и неговите метаболити се елиминират с бъбречна диализа. Ако се налага провеждане на диализа два-три пъти седмично, трябва да се обмисли възможността за прилагане на друга дозова схема от 300-400 mg алопуринол непосредствено след всяка диализа, без приложение в интервала между тях.

При пациенти с бъбречно увреждане, едновременното приложение на алопуринол и тиазидни диуретици трябва да става с повишено внимание. Алопуринол трябва да се прилага във възможно най-ниската ефективна доза при стриктно проследяване на бъбречната функция (вж. т. 4.5).

Чернодробно увреждане:

При пациенти с чернодробно увреждане трябва да се прилагат намалени дози. Препоръчва се периодично провеждане на изследвания на чернодробната функция в ранните етапи на лечението.

Лечение на състояние, свързани с интензивен кръговрат на урати, например неоплазми, синдром на Lesch-Nyhan:

Препоръчително е да се коригира съществуваща хиперурикемия и/или хиперурикозурия с алопуринол преди започване на цитостатична терапия. От значение е да се осигури адекватна хидратация с цел поддържане на оптимална диуреза и да се направи опит за алкализация на урината с оглед повишаване разтворимостта на уратите в урината/пикочната киселина. Дозата на алопуринол трябва да бъде в по-ниската препоръчвана дозова схема.

Ако бъбречната функция е компрометирана от наличие на уратна нефропатия или друга патология, да се спазват указанията, посочени в „Бъбречно увреждане“.

Тези правила може да намалят риска от отлагане на ксантин и/или оксипуринол, което усложнява клиничното състояние (вж. също точки 4.5 и 4.8).

Препоръка за наблюдение:

Дозировката трябва да се адаптира чрез наблюдение на серумните концентрации на урати и нивата на урати/пикочна киселина в урината на подходящи интервали.

Препоръки за дозиране при кожни реакции:

Приложението на алопуринол трябва да се спре незабавно, ако възникнат кожни реакции. След възстановяването от леки реакции, алопуринол може да се прилага отново в ниска доза (например 50 mg/дневно) след внимателна оценка на рисковете. Впоследствие, дозата може да се увеличава постепенно, като се наблюдават кожните реакции и други възможни нежелани реакции. Ако се прояви обрив, приемът на алопуринол трябва да бъде прекратен *окончателно*, като се има предвид, че могат да възникнат по-тежки реакции на свръхчувствителност (вж. т. 4.8).

Начин на приложение

За перорално приложение.

Милурит таблетки трябва да се приема перорално веднъж дневно след хранене. Поносимостта му е добра, особено след прием на храна. Ако дневната доза надвиши 300 mg и при проява на признаци на стомашно-чревна непоносимост, може да е подходяща схема с разделяне на дозите.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Синдром на свръхчувствителност, синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН)

Реакцията на свръхчувствителност към алопуринол може да се прояви по много различни начини, включително като макуло-папуларен екзантем, синдром на свръхчувствителност (известен също като DRESS) и синдром на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН). Тези реакции са клинични диагнози и техните клинични прояви са основание за вземане на решения. При поява на такива реакции по което и да е време от лечението, е необходимо незабавно спиране употребата на алопуринол. Лечението не трябва да се продължава при пациенти със синдром на свръхчувствителност и SJS/ТЕН. За преодоляване на кожните реакции на свръхчувствителност може да е от полза прилагане на кортикостероиди. (Вж. т. 4.8 – *Нарушения на имунната система и Нарушения на кожата и подкожната тъкан*).

HLA-B*5801 алел

Установено е, че алелът HLA-B*5801 се свързва с риск от развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/ТЕН. Честотата на HLA-B*5801 алела варира в широки граници между отделните етнически популации: до 20% в популацията от китайски произход, 8-15% в тайландската популация, около 12% в корейската популация и 1-2% сред хората с японски или европейски произход.

Трябва да се обмисли скрининг за HLA-B*5801 преди започване на лечение с алопуринол при пациентски подгрупи, за които е известен висок процент на този алел. Наличието на хронично бъбречно заболяване може да повиши допълнително риска при тези пациенти. В случай че няма генотипиране за HLA-B*5801 при пациенти от китайската етническа група хан или от тайландски или корейски произход, преди започване на лечението е необходимо ползите да бъдат внимателно преценени и да се счита, че те надвишават възможния риск. Използването на генотипиране при вземане на решение за лечение не е установено при други пациентски популации.

Ако е известно, че пациентът е носител на HLA-B*5801 (особено при пациенти от китайската етническа група хан, от тайландски или корейски произход), не трябва да се започва лечение с алопуринол, освен при липсата на други възможности за лечение и ако се прецени, че ползите надвишават риска. Необходимо е допълнително наблюдение за признаци на синдром на свръхчувствителност или SJS/ТЕН, а пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта от незабавно спиране на лечението при поява на първите симптоми.

Въпреки това SJS/ТЕН може да възникне при пациенти, които не са носители на HLA-B*5801, без значение на техния етнически произход.

Хронично бъбречно увреждане

Възможно е пациентите с хронично бъбречно увреждане и едновременно прием на диуретици, особено тиазиди, да са изложени на по-висок риск за развитие на реакции на свръхчувствителност, в т.ч. SJS/ТЕН във връзка с употребата на алопуринол. Необходимо е повишено внимание за установяване на признаци на синдром на свръхчувствителност или SJS/ТЕН, като пациентът трябва да бъде информиран за необходимостта лечението да бъде спряно незабавно и окончателно при първата изява на симптоми (вж. т.4.8).

Чернодробно или бъбречно увреждане

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане трябва да се прилагат по-ниски дози (вж. т. 4.2). При пациенти, провеждащи лечение за хипертония или сърдечна недостатъчност, напр. с диуретици или ACE инхибитори, може да възникне известно съпътстващо влошаване на бъбречната функция, поради което алопуринол трябва да се прилага предпазливо при тази група.

Безсимптомна хиперурикемия



Безсимптомната хиперурикемия като цяло не се счита като показание за употребата на Милурит. Това състояние може да бъде коригирано чрез промяна в приема на течности и диетата, заедно с контрол на подлежащата причина.

Остър пристъп на подагра

Лечение с алопуринол не трябва да се започва до пълното изчезване на симптомите на подагрозния пристъп, тъй като това може да провокира появата на нов пристъп.

В началните етапи от лечението с алопуринол, както и при останалите урикозурични продукти, може да се провокира появата на пристъп от подагрозен артрит. Затова се препоръчва профилактичното приложение на подходящи противовъзпалителни продукти или колхицин в продължение най-малко на един месец. За подробности относно дозировката, предупрежденията и предпазните мерки, трябва да се направи справка с литературата.

При поява на пристъп при пациенти, провеждащи лечение с алопуринол, терапията трябва да продължи в същата дозировка, а пристъпът да се лекува с подходящи противовъзпалителни продукти.

Азатиоприн или 6-меркаптопурин

Алопуринол не трябва да се предписва на пациенти, приемащи лечение с азатиоприн или 6-меркаптопурин, освен ако дозата на тези лекарства бъде намалена до 25% от първоначално предписаната доза (вж. т. 4.5).

Едновременната употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва, тъй като има съобщения за фатални случаи (вижте точка 4.5).

Отлагане на ксантин:

При състояния, при които образуването на урати е силно повишено (напр. злокачествени заболявания и тяхното лечение, синдром на Lesch-Nyhan), абсолютната концентрация на ксантин в урината би могла в редки случаи да се повиши до такава степен, че да доведе до отлагането му в пикочните пътища. Този риск може да бъде намален чрез адекватна хидратация, за да се постигне оптимално разреждане на урината.

Влияние върху уратните бъбречни камъни

Адекватната терапия с алопуринол ще доведе до разтваряне на големи уратни камъни в бъбречните легенчета, с много малка вероятност за засядане в уретерите.

При лечение на подагрозна нефропатия и уратна калкулоза, 24-часовата диуреза трябва да бъде не по-малко от 2 литра, а рН на урината да се поддържа в границите 6,4 – 6,8.

Хемохроматоза:

Първичното действие на алопуринол при лечението на подагра е потискане на ензима ксантин оксидаза. Възможно е ксантин оксидазата да има участие в намаляването и елиминирането на желязо, натрупано в черния дроб. В някои проучвания при гризачи е установено повишено натрупване на желязо при животни, лекувани с алопуринол, докато в други такова не е установено. Проучване при 28 здрави доброволци не е установило промяна в нивото на натрупване на желязо в черния дроб при лечение с алопуринол. Няма проучвания при хора, които изследват безопасността на приложението на алопуринол при пациенти с хематохроматоза. Приложението на алопуринол при пациенти или техни близки родственици трябва да се извършва с повишено внимание.

Нарушения на щитовидната жлеза



В дългосрочно, отворено, разширено проучване са наблюдавани повишени нива на TSH ($>5,5 \mu\text{IU/mL}$) при пациенти на дългосрочно лечение с алопуринол (5,8%). Необходимо е повишено внимание при прилагане на алопуринол при пациенти с променена функция на щитовидната жлеза.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. по същество не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

6-меркаптопурин и азатиоприн:

Азатиоприн се метаболизира до 6-меркаптопурин, който се инактивира от действието на ксантин оксидазата. При едновременно приложение на 6-меркаптопурин или азатиоприн с алопуринол, инхибитор на ксантин оксидазата, инхибирането от ксантин оксидазата може да удължи тяхното действие. Серумните концентрации на 6-меркаптопурин или азатиоприн могат да достигнат токсични нива с последваща животозастрашаваща панцитопения и миелосупресия, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно с алопуринол. Поради това едновременната употреба на алопуринол с 6-меркаптопурин или азатиоприн трябва да се избягва. Ако се установи, че едновременното приложение с 6-меркаптопурин или азатиоприн е клинично необходимо, дозировката трябва да се намали до една четвърт (25%) от обичайната доза на 6-меркаптопурин или азатиоприн и трябва да се осигури често проследяване на кръвните показатели (вж. т. 4.4.).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да съобщават за всички признаци или симптоми на потискане на костния мозък (необяснимо кръвонасядане или кървене, възпалено гърло, треска).

Видарабин (аденин арабинозид):

Данните показват, че плазменият полуживот на видарабин се повишава в присъствието на алопуринол. Когато двата продукта се използват едновременно, е необходимо допълнително наблюдение, за да се разпознаят повишените токсични ефекти.

Салицилати и продукти с урикозурично действие:

Оксипуринол, основният метаболит на алопуринол, също притежава терапевтична активност и се екскретира през бъбреците по сходен с уратите механизъм. Затова активните вещества с урикозурична активност, като пробенецид или високите дози салицилати, могат да ускорят екскрецията на оксипуринол. Това може да намали терапевтичната активност на алопуринол, но значимостта на този факт следва да се оценява при всеки отделен случай.

Хлорпропамид:

Ако алопуринол се прилага по едно и също време с хлорпропамид, при пациенти с увредена бъбречна функция е възможно повишаване на риска от удължена хипогликемизираща активност, тъй като е възможна конкуренция между алопуринол и хлорпропамид за екскреция в бъбречните тубули.

Кумаринови антикоагуланти:

Получени са редки съобщения за усилен ефект на варфарин и други кумаринови антикоагуланти, когато са били прилагани заедно с алопуринол; поради това всички пациенти, които получават антикоагуланти трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

Фенитоин:

Алопуринол може да инхибира чернодробната оксидация на фенитоин, но клиничното значение на този факт не е установено.



Теофилин:

Има съобщения за инхибиране на метаболизма на теофилин. Механизмът на взаимодействие може да бъде обяснен с ангажирането на ксантин оксидазата в процеса на биотрансформация на теофилин при хората. Нивата на теофилин трябва да се наблюдават при пациенти в началото на терапията с алопуринол или при повишаване на дозите.

Ампицилин/Амоксицилин:

При пациенти, провеждащи лечение с ампицилин или амоксицилин, които приемат и алопуринол, е съобщавано за повишена честота на кожните обриви в сравнение с пациентите, които не са приемали двете лекарства. Причината за съобщаваната взаимовръзка не е установена. Все пак се препоръчва пациентите, провеждащи лечение с алопуринол да използват алтернативи на ампицилин или амоксицилин, когато това е възможно.

Цитостатици (напр. циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, мехлоретамин):

При приложението на алопуринол и цитостатици (напр. циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил халогениди) кръвни дискразии възникват по-често отколкото когато тези активни вещества се прилагат самостоятелно. Поради това трябва редовно да се проследява кръвната картина.

При пациенти с неопластични заболявания (различни от левкемия) е съобщавано за повишена степен на костно-мозъчна супресия от страна на циклофосфамид или други цитотоксични средства при наличие на алопуринол. Въпреки това, в едно добре контролирано проучване при пациенти, лекувани с циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин и/или мехлоретамин (хлорметин хидрохлорид) не е наблюдавано повишаване на токсичните реакции към тези цитотоксични средства от страна на алопуринол.

Алуминиев хидроксид:

Ако се приема съпътстващо алуминиев хидроксид, алопуринол може да има по-слаб ефект. Трябва да има интервал от поне 3 часа между приема на двата лекарствени продукти.

Циклоспорин:

Съобщенията показват, че плазмената концентрация на циклоспорин може да бъде повишена по време на съпътстваща терапия с алопуринол. Възможността за усилване на токсичността от страна на циклоспорин трябва да се има предвид при едновременното приложение на двете лекарства.

Диданозин:

При здрави доброволци и пациенти с ХИВ, които са били на лечение с диданозин, плазмените стойности на C_{max} и AUC на диданозин са били приблизително два пъти по-високи при съпътстващо лечение с алопуринол (300 mg дневно), без това да е променило терминалния полуживот. Едновременно приложение на тези 2 лекарства като цяло не се препоръчва. Ако съпътстваща терапия е належаща, препоръчва се намаляване на дозата на диданозин, като пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани.

АСЕ инхибитори:

Едновременното приложение с алопуринол е свързано с повишен риск от развитие на левкопения, особено при пациенти с нарушена бъбречна функция, поради което се препоръчва повишено внимание.

Повишен риск от свръхчувствителност е съобщаван при едновременно прилагане на алопуринол с АСЕ инхибитори, особено при бъбречно увреждане.



При едновременно приложение на алопуринол и каптоприл, рискът от кожни реакции може да е повишен, особено при наличието на хронична бъбречна недостатъчност.

Диуретици:

Съобщавано е, че взаимодействието между алопуринол и фуросемид води до повишени концентрации на серумни урати и плазмени концентрации на оксипуринол.

Има съобщения за повишен риск от свръхчувствителност, когато алопуринол се приема с диуретици, по-точно с тиазиди, особено при бъбречно увреждане.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за безопасност на алопуринол при бременни жени са недостатъчни, макар че този продукт широко от много години, без видими вредни последици (вж. т. 5.3).

Алопуринол трябва да се използва по време на бременност, само ако няма по-безопасна алтернатива и когато заболяването представлява риск за майката или нероденото дете.

Кърмене

Алопуринол и неговият метаболит оксипуринол се екскретират в кърмата. Не се препоръчва употребата на алопуринол през периода на кърмене.

В кърмата на жени, приемащи алопуринол 300 mg дневно, е установено наличие на алопуринол в концентрация 1,4 mg/литър и оксипуринол - 53,7 mg/литър. Не са наблюдавани ефекти върху кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тъй като при пациенти, приемали алопуринол, са съобщавани нежелани реакции, като сънливост, световъртеж и атаксия, пациентите трябва да бъдат особено внимателни преди шофиране, работа с машини или извършване на опасни дейности, докато не са убедени, че алопуринол не повлиява неблагоприятно техните умения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За този продукт няма съвременна клинична документация, която да се използва в подкрепа на определяне честотата на нежеланите лекарствени реакции. Нежеланите реакции могат да варират в честотата си в зависимост от приетата доза, както и наличието на други лекарствени продукти.

Честотата на нежеланите реакции описани по-долу е в приблизителни стойности: за повечето реакции не са налични подходящи данни за оценка на честотата. Нежеланите лекарствени реакции идентифицирани от постмаркетингово наблюдение са считани за редки или много редки.

За класифициране на честотата е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$);

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$);

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$);

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);

Много редки ($< 1/10\,000$);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).



Нежеланите реакции, свързани с алопуринол са редки в общата популация и в повечето случаи са леки. Честотата им е по-висока при наличие на бъбречни и/или чернодробни увреждания.

Таблица 1 Нежелани реакции		
Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Много редки	фурунколоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	агранулоцитоза ¹ , апластична анемия ¹ , тромбоцитопения ¹ , гранулоцитоза, левкопения, левкоцитоза, еозинофилия и чиста еритроцитна аплазия
Нарушения на имунната система	Нечести	свръхчувствителност ²
	Много редки	ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом ³ , анафилактична реакция
Нарушения на метаболизма и храненето	Много редки	захарен диабет, хиперлипидемия
Психични нарушения	Много редки	депресия
Нарушения на нервната система	Много редки	кома, парализа, атаксия, периферна невропатия, парестезия, сънливост, главоболие, дисгеузия
	С неизвестна честота	асептичен менингит
Нарушения на очите	Много редки	катаракта, зрителни нарушения, макулопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	Много редки	вертиго
Сърдечни нарушения	Много редки	стенокардия, брадикардия
Съдови нарушения	Много редки	хипертония
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	повръщане ⁴ , гадене ⁴ , диария
	Много редки	хематемеза, стеаторея, стоматит, промени в изхождането
	С неизвестна честота	коремна болка
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	необичайни чернодробни функционални изчисления ⁵
	Редки	хепатит (включително чернодробна некроза)



		грануломатозен хепатит) ⁵
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	обрив
	Редки	синдром на Стивънс-Джонсън/токсична епидермална некролиза ⁶
	Много редки	ангионевротичен оток ⁷ , лекарствен обрив, алопеция, промяна в цвета на косата
	С неизвестна честота	лихеноидна лекарствена реакция
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	мускулна болка
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	уролитиаза
	Много редки	хематурия, азотемия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	стерилитет при мъже, еректилна дисфункция, гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много редки	оток, общо неразположение, астения, пирексия ⁸
Изследвания	Чести	повишени нива на тиреостимулиращия хормон в кръвта ⁹

¹ Получени са много редки съобщения за тромбоцитопения, агранулоцитоза и апластична анемия, особено при пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция, което повишава необходимостта от специални грижи за пациентите от тази група. (Вж. точки 4.2 и 4.4).

² Тежките реакции на свръхчувствителност, включително кожни реакции, протичащи с ексфолиация, повишена температура, лимфаденопатия, артралгия и/или еозинофилия, включващи синдрома на Стивънс-Джонсън (SJS) и токсична епидермална некролиза (ТЕН) се наблюдават рядко (вж. „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“). Съпътстващ васкулит и тъканен отговор може да се прояви по различни начини, включително хепатит, увредена бъбречна функция, остър холангит, ксантинови камъни и, в много редки случаи - гърчове. Много рядко е съобщавано за остър анафилактичен шок. Ако възникнат такива реакции, което може да стане всяко време в хода на лечението, Милурит трябва да бъде спряно *незабавно и окончателно*.

Реакции на свръхчувствителност от забавен тип с полиорганно засягане (известно като синдром на свръхчувствителност или DRESS) с треска, обрив, васкулит, лимфаденопатия, псевдо лимфом, артралгия, левкопения, еозинофилия, хепатоспленомегалия, отклонения от нормалните стойности в чернодробните функционални тестове и синдром на изчезващи жлъчни пътища (разрушаване и изчезване на интрахепаталните жлъчни канали), които се проявяват в различни комбинации. Могат да бъдат засегнати и други органи (например черен дроб, бели дробове, бъбреци, панкреас, миокарда и дебелото черво). Ако възникне някоя от тези реакции по време на лечението, трябва незабавно и окончателно да се прекрати приемът на Милурит.



Приложението му повече не трябва да се възобновява при пациенти с реакция на свръхчувствителност и SJS/TEH. Приложението на кортикостероиди може да е от полза за овладяване на кожните реакции на свръхчувствителност.

При възникване на генерализирани реакции на свръхчувствителност, обикновено има наличие на бъбречно и/или чернодробно увреждане, когато изходът е фатален (вж. т. 4.4).

³ Ангиоаденобластен Т-клетъчен лимфом е описван много рядко след биопсия при генерализирана лимфаденопатия. Изглежда, че тя е обратима след спиране приложението на алопуринол.

⁴ В ранни клинични изпитвания е съобщавано за гадене и повръщане. Според допълнителна информация, тази реакция не представлява значителен проблем и може да се избегне с прием на алопуринол след хранене.

⁵ Чернодробна недостатъчност е съобщавана без изявени доказателства за по-генерализирана свръхчувствителност.

⁶ Кожните реакции са най-чести и биха могли да се проявят по всяко време на лечението. Те могат да бъдат придружени със сърбеж, макулопапуларни, понякога с лющене или с пурпура, и рядко като ексофилиативни промени, напр. синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (SJS/TEH). Най-високият риск за възникване на SJS и TEH или други сериозни реакции на свръхчувствителност е през първите седмици на лечението. Най-добрите резултати при овладяване на такива реакции се постигат при ранно диагностициране и незабавно спиране на всяко подозирано лекарство. Лечението с Милурит трябва да бъде спряно незабавно при възникване на такива реакции. След възстановяването от леки реакции, ако се желае, алопуринол може да бъде възобновен в ниска доза (напр. 50 mg дневно), която постепенно да се повиши. Установено е, че алелът HLA-B*5801 се свързва с риск от развитие на свързан с алопуринол синдром на свръхчувствителност и SJS/TEH. В случай на рецидивираща кожна реакция, приложението на алопуринол трябва да бъде спряно незабавно и окончателно, поради възможното възникване на по-тежки реакции на свръхчувствителност (вж. *Нарушения на имунната система*). Ако SJS/TEH или други сериозни реакции на свръхчувствителност не могат да бъдат изключени, приемът на алопуринол НЕ трябва да се възобновява поради възможността за тежки реакции и дори реакции с фатален край. Клиничната диагноза за SJS/TEH е основна база за вземане на решение. Ако такава реакция се развие по време на лечение, приемът на алопуринол трябва да се спре незабавно и окончателно.

⁷ Съобщено за поява на ангионевротичен оток с или без признаци и симптоми на по-генерализирани реакции на свръхчувствителност.

⁸ Съобщени са случаи на фебрилитет с или без признаци и симптоми на по-генерализирана реакция на свръхчувствителност към алопуринол (вж. „*Нарушения на имунната система*“).

⁹ Наличието на повишени нива на тиреостимулиращия хормон (TSH) в съответните проучвания не показва никакво въздействие върху нивата на свободния T4, а нивата на TSH не са показателни за субклиничен хипотиреоидизъм.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението между полза и риск от лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана



нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Има съобщения за поглъщане на до 22,5 g алопуринол без прояви на нежелани реакции. Симптомите и признаците са включвали гадене, повръщане, диария и световъртеж и са съобщени при пациент, който е погълнал 20 g алопуринол. Същият се е възстановил след прилагане на общи поддържащи мерки.

Масивната абсорбция на алопуринол може да доведе до значително инхибиране на активността на ксантин оксидазата, което не се очаква да има неблагоприятни ефекти, освен ако е повлияно от съпътстваща терапия, особено с 6-меркаптопурин и/или азатиоприн.

Лечение:

Не е известен специфичен антидот.

За да се подобри екскрецията на алопуринол и неговите метаболити, е необходима адекватна хидратация за поддържане на оптимална диуреза. Ако се прецени за необходимо, може да се приложи хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антиподагрозни лекарства; лекарства, инхибиращи образуването на пикочна киселина.

АТС код: M04A A01

Механизъм на действие

Алопуринол е инхибитор на ксантин оксидазата. Алопуринол и неговият главен метаболит оксипуринол, понижават нивото на пикочна киселина в плазмата и урината като инхибират ксантин оксидазата, ензим, който катализира оксидацията на хипоксантин до ксантин и на ксантин до пикочна киселина. Допълнително инхибирането на пуриновия катаболизъм при някои, но не при всички пациенти с хиперурикемия, потиска новата биосинтеза на пурините, посредством инхибиране на обратната връзка на хипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазата. Други метаболити на алопуринол са алопуринол рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Алопуринол е активен при перорално приложение и се абсорбира бързо от горните отдели на стомашно-чревния тракт. В изпитвания е установено, че алопуринол се открива в кръвта 30-60 минути след приложението му. Изчислената бионаличност варира от 67% до 90%. Пиковите плазмени нива на алопуринол обикновено се наблюдават приблизително 1,5 часа след перорално приложение, но спадат бързо и той се открива в незначителни количества след 6-ия час. Пиковите нива на оксипуринол обикновено се наблюдават 3-5 часа след перорално приложение на алопуринол и са доста по-трайни.

Разпределение

Алопуринол се свързва в незначителна степен с плазмените протеини и поради това варианти в свързването с протеин не се считат за значими след очистване. Явният обем на разпределение на алопуринол е приблизително 1,6 литра/kg, което предполага относително голям разпределение в



тъканите. Не е съобщавано за тъканни концентрации на алопуринол при хора, но е вероятно алопуринол и оксипуринол да се намират в най-високи концентрации в черния дроб и тънкочревната лигавица, където активността на ксантин оксидазата е висока.

Биотрансформация

Основният метаболит на алопуринол е оксипуринол. Други метаболити на алопуринол са алопуринол рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

Елиминиране

Приблизително 20% от приетия алопуринол се екскретира в изпражненията в рамките на 48-72 часа. Елиминирането на алопуринол става главно чрез метаболитно превръщане в оксипуринол от ксантин оксидазата и алдехид оксидазата, като по-малко от 10% от непромененото лекарство се екскретира в урината. Алопуринол има плазмен полуживот от около 0,5 - 1,5 часа.

Оксипуринол е по-слаб инхибитор на ксантин оксидазата от алопуринол, но плазмения полуживот на оксипуринол е много по-дълъг. Изчислен е период от 13 до 30 часа при хора. Поради това ефективното инхибиране на ксантин оксидазата се поддържа повече от 24 часа след еднократна дневна доза алопуринол. Пациентите с нормална бъбречна функция акумулират постепенно оксипуринол до достигане на неговата стабилна плазмена концентрация. При такива пациенти, приемащи 300 mg алопуринол дневно, обикновено плазмените концентрации на оксипуринол са 5-10 mg/литър.

Оксипуринол се елиминира непроменен с урината, но притежава дълъг елиминационен полуживот, тъй като подлежи на тубулна реабсорбция. Съобщените стойности на елиминационен полуживот варират в диапазона от 13,6 часа до 29 часа. Големите различия в тези стойности може да се дължат на вариации в дизайна на изпитванията и/или креатининовия клирънс на пациентите.

Фармакокинетика при пациенти с нарушена бъбречна функция

Клирънсът на алопуринол и оксипуринол значително намаляват при пациенти с увредена бъбречна функция и водят до по-високи плазмени нива при хронична терапия. Пациентите с увредена бъбречна функция, при които стойностите на креатининовия клирънс са били между 10 и 20 ml/min, са показали плазмени концентрации на оксипуринол от приблизително 30 mg/литър след продължително приложение на 300 mg алопуринол дневно. Това е приблизително концентрацията, която би била достигната с дози от 600 mg дневно при хора с нормална бъбречна функция. Затова при пациентите с нарушена бъбречна функция е необходимо намаляване на дозите на Милурит.

Фармакокинетика в старческа възраст

Не съществува вероятност фармакокинетиката на алопуринол да се промени от друго, освен от нарушаване на бъбречната функция (вж. „Фармакокинетика при пациенти с нарушена бъбречна функция“)

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

В цитогенетични проучвания е наблюдавано, че алопуринол не предизвиква хромозомни аберации при човешки кръвни клетки *in vitro* в дози до 100 микрограма/ml и *in vivo* в дози до 600 mg дневно в продължение на средно 40 месеца.

Алопуринол не образува нитрозни съединения, нито засяга лимфоцитната трансформация *in vitro*. Доказателства от биохимични и други цитологични проучвания твърдо предполагат, че алопуринол няма вредни ефекти върху ДНК в никой етап от клетъчния цикъл и не е мутагенен.

Канцерогенност



При мишки и плъхове, третирани с алопуринол в продължение на до 2 години, не са установени доказателства за канцерогенност.

Тератогенност

В изпитване, при което мишки са получавали интраперитонеално дози от 50 или 100 mg/kg, на 10-ия или 13-ия ден от бременността са установени аномалии при фетусите, макар че подобно изпитване при плъхове в дози от 120 mg/kg на ден 12 от бременността не е констатирало аномалии. Широкообхватни изпитвания на високи перорални дози алопуринол при мишки до 100 mg/kg дневно, плъхове до 200 mg/kg дневно и зайци до 150 mg/kg дневно по време на 8-ия до 16-ия ден от бременността, не са показали тератогенни ефекти.

Едно *in vitro* изпитване, в което е използвана клетъчна култура от фетални миши слюнчени жлези за откриване на ембриотоксичност, е показало, че не се очаква алопуринол да причини ембриотоксичност, без да причини токсични прояви и у майката.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат (тип А)
Желатин
Силициев диоксид колоиден безводен
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

30, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 таблетки в бутилка от тъмно стъкло, със защитена срещу отваряне пластмасова капачка с уплътнител, поставени в картонена кутия заедно с листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Унгария



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Милурит 150 mg таблетки: Рег. №: 20180239

Милурит 200 mg таблетки: Рег. №: 20180240

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение за употреба: 24.08.2018 г.

Дата на последно подновяване: 31.05.2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември, 2024 г.

