

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВОТО

Milurit® 100 mg and 300 mg tablets
Милурит 100 mg и 300 mg таблетки

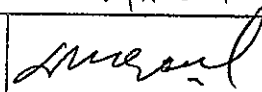
МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-8962/14.05.04г.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка Milurit® 100 mg съдържа 100 mg allopurinol.
Всяка таблетка Milurit® 300 mg съдържа 300 mg allopurinol.

655/27.04.04



3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорална употреба.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Подагра
- Първична хиперурикемия
- Профилактика и лечение на първични хиперурикемични нефропатии, с или без симптоми на подагра.
- Лечение на вторична хиперурикемия, свързана с хематологични заболявания. При лъчетерапия и/или хемотерапия при левкемия, лимфом и други злокачествени заболявания, за профилактика и лечение на хиперурикемията, вследствие на засилен клетъчен разпад.
- Профилактика и лечение на уролитиаза и образуване на калциево-оксалатни камъни вследствие на хиперурикозурия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При ВЪЗРАСТНИ началната доза е 100-300 mg веднъж дневно.
При необходимост дневната доза може да бъде увеличавана постепенно със 100 mg, като се следи серумното ниво на пикочната киселина на всяка 1-3 седмици до постигане на адекватен терапевтичен резултат.
Поддържащата доза обикновено е 200-600 mg дневно. Рядко се налага дневната доза да превишава 800 mg.
Ако дневната доза превишава 300 mg, тя трябва да се дава разделена на 2-4 приема на равни дози.
Лечение с allopurinol трябва да бъде започнато един или два дни преди началото на антинеопластична терапия в доза 600-800 mg дневно и това продължава 2-3 дни. Поддържащата доза зависи от ефекта върху плазменото ниво на пикочната киселина.



При ДЕЦА с вторична хиперурикемия вследствие на злокачествени хемопоестични или неопластични заболявания, както и с ензимни нарушения, обикновено се прилага доза 10-20 mg/kg телесно тегло дневно. Решението за избор на прилаганата доза е свързано с параметрите: размер на тумора, брой на бластите в периферната кръв и степен на костно-мозъчната инфилтрация.

При ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ дозата трябва да бъде намалена при бъбречна или чернодробна недостатъчност поради повишения риск от проява на токсичност.

Лекарственият продукт трябва да се приема след хранене с обилно количество течност.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към allopurinol.
- Тежко чернодробно заболяване.
- Тежко бъбречно заболяване (азотемия).
- Бременност и кърмене.
- Идиопатична хемохроматоза (или такава фамилна обремененост).

Лечението с allopurinol не може да се започва по време на остър пристъп на подагра.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лечението не е абсолютно показано при безсимптомна хиперурикемия. При деца лекарството може да се прилага само за лечение на вторична хиперурикемия, свързана със злокачествени хемопоестични и неопластични заболявания или ензимни нарушения.

По време на лечението трябва да се приемат обилно количество течности. Дневната диуреза трябва да бъде над 2 l, като урината е с неутрална или леко алкална реакция.

През началната фаза на лечението (първите 6-8 седмици) трябва редовно да се извършват изследвания на функцията на черния дроб.

Лечението с allopurinol не може да се започва при остър подагрозен пристъп. Когато острата фаза премине, лечението може да започне, като може да се добави 0.5-1.0 mg colchicine или нестероидно противовъзпалително лекарство. Ако по време на приложението на allopurinol възникне остра подагрозна криза, лечението трябва да продължи със същата доза allopurinol, като пристъпът се купира с colchicine или нестероидно противовъзпалително лекарство.

При бъбречна недостатъчност дозировката трябва да се намали, като дневната доза не трябва да превишава 100 mg ако клирънсът на креатинина е под 20 ml/min.



Както allopurinol, така и неговите метаболити, подлежат на хемодиализа. При болни на диализа се препоръчва да се прилагат по 300-400 mg allopurinol след всяка диализа.

При повишен синтез на пикочна киселина (лечение на злокачествени заболявания, синдром на Lesch-Nyhan), понякога е възможно лечението с allopurinol да доведе до отлагане на ксантини в тъканите, което обаче може да се предотврати чрез увеличен дневен прием на течности.

При нарушения в хемопоезата трябва редовно да се контролира броят на кръвните клетки.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

Едновременното приложение на allopurinol със следните лекарства трябва да става с повишено внимание:

- 6-mercaptopurine и azathioprine (allopurinol потиска метаболизма им и повишава токсичността им, затова дозите на тези лекарствени вещества трябва да бъдат намалени до 1/4-1/3 от първоначалните)

- vidarabine (adenine arabinoside), едновременното им приложение може да доведе до удължено време на елиминиране

- цитостатици (напр. cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, mechlogoethamine), има повишен риск от потискане на хемопоезата при едновременно приложение с allopurinol

- chlorpromamide (повишен риск от хипогликемия в случай на увредена бъбречна функция)

- урикозурични лекарства, едновременното приложение със sulphipyrazone или probenecid или големи дози салицилати може да увеличи екскрецията на oxipurinol (главният активен метаболит на allopurinol). Това може да доведе до намаляване ефекта на allopurinol

- theophylline и aminophylline, allopurinol потиска метаболизма им, вероятно чрез инхибиране на ксантин оксидазата.

- cyclosporine, плазмената му концентрация може да се повиши при едновременното му приложение с allopurinol. Това може да доведе до повишена токсичност.

- кумаринови производни, в някои случаи антикоагулантният им ефект може да бъде увеличен.

- ampicillin/ampoxicillin, честотата на поява на кожни реакции и/или обриви може да се увеличи.

При пациенти на лечение с диуретици или АКЕ-инхибитори по повод хипертония или сърдечна недостатъчност, може да настъпи влошаване на бъбречната функция при лечение с allopurinol. При тези пациенти се препоръчва повишено внимание.

4.6 Бременност и лактация

Лечението с Milurit е противопоказано при бременни жени и по време на кърмене.



Данни от проучвания при животни не изключват възможен тератогенен ефект на allopurinol.

Преди да се вземе решение за лечението на бременна жена с allopurinol трябва да се направи много внимателна преценка на отношението полза / риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма изследвания за ефектите на allopurinol върху способността за шофиране. При шофиране или работа с машини трябва да се има предвид, че понякога могат да се появят сънливост, обща слабост и зрителни нарушения.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции настъпват рядко, главно при нарушена бъбречна функция или чернодробни заболявания.

За избягване на остри пристъпи на подагра, които могат да бъдат предизвикани от приложението на allopurinol, трябва да се добавят нестероидни противовъзпалителни средства, най-малко за месец, по време на началната фаза на лечението с allopurinol.

Най-често наблюдаваните симптоми са сърбеж, макулопапулозни лезии, както и пурпура, които могат да се появят на всеки етап от курса на лечение. В такива случаи лечението трябва незабавно да се прекрати. Ако кожните симптоми, поради които е прекъснато лечението, са били леки, приложението на allopurinol отново може да започне с по-ниска доза (5 mg/kg) и да продължи с постепенно увеличаване на дозата. При повторна проява на кожните симптоми приемането на allopurinol трябва да се прекрати незабавно и да не се прилага отново.

В много редки случаи могат да се появят ексфолиативни кожни реакции, съпроводени с повишена температура, лимфаденопатия, артралгия и еозинофилия, подобно на синдрома на Stevens-Johnson и/или синдром на Lyell. В тези случаи прилагането на allopurinol трябва незабавно и окончателно да бъде преустановено. Тези симптоми обикновено се появяват при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания и могат да бъдат лекувани с кортикостероиди.

Спорадично могат да се появят нежелани реакции като гадене и повръщане, които могат да бъдат избягнати чрез приемане на allopurinol след хранене. Понякога могат да се наблюдават увреждане на чернодробната функция (повишени нива на алкалната фосфатаза и серумните трансминази), левкопения и левкоцитоза.

Няма установена причинно-следствена връзка между лечението с allopurinol и следните нежелани реакции: коремна болка, диария, алоpecia, главоболие, сънливост, обща слабост, обратим грануломатозен хепатит, катаракта и зрителни нарушения.



4.9 Предозиране

Повечето от симптомите при предозиране като гадене, повръщане и диария могат да се контролират чрез повишаване на бъбречната екскреция на аллоригинол и неговите метаболити посредством увеличаване количеството на приеманите течности и форсирана диуреза. Диализа трябва да се извършва при клинични индикации.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Аллоригинол е структурен аналог на ендогенната пуринова база хипоксантин. Той е инхибитор на ензима ксантиноксидаза, който катализира превръщането на хипоксантин и ксантин в пикочна киселина, краен продукт на метаболизма на пурините у човека.

Подагратата е метаболитно нарушение, което се характеризира с хиперурикемия и отлагане на натриев урат в тъканите. Етиологията на тази хиперурикемия е свръхпродукция на пикочна киселина, процес, който може да се инхибира посредством аллоригинол.

Аллоригинол е както субстрат, така и мощен конкуритивен инхибитор на ксантиноксидазата. Афинитетът на аллоригинол към ксантиноксидазата е приблизително 10-40 пъти по-висок от този на ксантина към ензима. При ензимното окисление на аллоригинол се получава ксантиновият аналог оксипуринол. Афинитетът на оксипуринола към ксантиноксидазата е голям, въпреки че свързването му с нея не е ковалентно. Комплексът оксипуринол-ксантиноксидаза може да се реактивира чрез диализа при аеробни условия с продължителност около 5 часа.

Аллоригинол може да възпрепятства окислението на 6-меркаптопурина до 6-тиопикочна киселина. Чрез инхибиране на основния метаболитен път на 6-меркаптопурина у човека могат да се потенцират противотуморните и имunosупресивни свойства на 6-меркаптопурина. Откриването на този механизъм на потенциране е бил първото доказателство, че алопуринолът е инхибитор на ксантиноксидазата.

Аллоригинол може също така да инхибира окислението на ендогенните пурины от ксантиноксидазата и като резултат се понижава концентрацията на пикочната киселина в серума и урината и се увеличава уринарната екскреция на ксантин и хипоксантин. Това определя аллоригинол като ценно лекарство за лечение както на първичната (при подагра), така и на вторичната (при малигнени заболявания) хиперурикемия.

Понижаването на продукцията на пикочна киселина при лечение с аллоригинол е дозо-зависимо и чрез прилагане на аллоригинол нейната серумна концентрация може да се поддържа под нивото на насищане на натриев урат. При тези условия кристалните уратни отлагания се разтварят и размерът на тофите намалява, острите подагрозни пристъпи стават по-редки и по-леки, а подагрозната нефропатия започва да се подобрява. Продължителното третиране на опитни животни с аллоригинол не води до намаляване степента на инхибиране на ксантиноксидазата, което



показва, че allopurinol не предизвиква ензимна индукция. Този факт е валиден и при човека.

Окисипурините хипоксантин и ксантин са непосредствените прекурсори на пикочната киселина, като може да се очаква да кумулират, когато ксантиноксидазата е инхибирана, но вследствие техния голям бъбречен клирънс (клирънсът им е близък до гломерулната филтрация) серумните концентрации на окисипурините остават много под нивата на разтворимост на хипоксантина и ксантина.

Увеличаването на екскрецията на окисипурините не е толкова значимо, както намаляването на екскрецията на пикочна киселина, т.е. като цяло количеството на крайните пуринови продукти в урината намалява. Една от вероятните причини за това е възможността за повторно оползотворяване на хипоксантина и ксантина за синтез на нуклеотиди, когато техният метаболизъм е инхибиран.

Повишаването на нивата на посочените пуринови метаболити може да доведе до инхибиране на биосинтезата на пурины по механизма на отрицателната обратна връзка.

По време на лечение с allopurinol съотношението на ксантин и хипоксантин, екскретирани в урината при човек, е обикновено около 2:1. Хипоксантинът е съединение, много добре разтворимо във вода, докато ксантинът и пикочната киселина не са, като имат приблизително същата ниска разтворимост в урина. Теоретично това води до образуване на ксантинови камъни, но на практика даже при агресивна терапия с allopurinol общото количество на екскретирания ксантин е под нивото на насищане (около 0,5 mg/100 ml). Дори при вродена липса на ксантиноксидаза (ксантурични пациенти), при които крайният продукт в урината е изцяло ксантин, камъните са много редки.

5.2 Фармакокинетика

Разтворимостта на allopurinol във вода е 0.44 mg/ml при 25°C и 0,75 mg/ml при 37°C. Мононатриевата сол на allopurinol е сравнително добре разтворима.

Окисипуринол, метаболитът на allopurinol, е по-малко разтворим във вода, отколкото лекарственото вещество.

След перорално приложение allopurinol се резорбира бързо и във висока степен. Обикновено максимална плазмена концентрация при човек се достига 0.5-1 час след прилагането. Приблизително 20 % от приетата доза се екскретира чрез фекалиите.

Основният път за елиминиране на allopurinol е чрез урината. Allopurinol има много кратък плазмен полуживот (около 2 часа), тъй като неговият бъбречен клирънс е близък до стойността на гломерулната филтрация и допълнително бързо се метаболизира до окисипуринол.

В сравнение с allopurinol, неговият метаболит окисипуринол има значително по-дълъг плазмен полуживот (18-30 часа). Метаболитното превръщане на allopurinol под действието на ксантиноксидазата е бързо и съотношението allopurinol /окисипуринол в плазмата се променя с висока скорост. При високи дози, въведени интравенозно, allopurinol може също да инхибира собственото си окисление.



Нито allopurinol, нито оксипуринол, показват висок афинитет за свързване с плазмените протеини и затова са разпределени равномерно в общата телесна течност.

Нивото на allopurinol в мозъка е ниско - около 1/3 от това в другите тъкани. Allopurinol се екскретира главно чрез гломерулна филтрация, докато оксипуринол, подобно на пикочната киселина, се реабсорбира в бъбречните тубули. При хора с нормална бъбречна функция стойността на клирънс на оксипуринола е приблизително 16 ml/min (3 пъти по-висок отколкото този на пикочната киселина). Тубулната реабсорбция на оксипуринола може да се инхибира от урикозурични средства като probenecid. Следователно комбинираното лечение с allopurinol и урикозурични средства води до понижаване на плазменото ниво на оксипуринола и до по-ниска степен на инхибиране на ксантин-оксидазата, отколкото самостоятелното лечение с allopurinol. Оксипуринолът е активен метаболит на allopurinol с мощно инхибиращо ксантиноксидазата действие. Поради ниската си разтворимост и резорбция при перорално приложение обаче оксипуринол няма предимство пред алопуринола.

При пациенти с нарушена бъбречна функция, екскрецията на пикочна киселина и оксипуринол е затруднена. Дозите на allopurinol трябва да бъдат намалени при пациенти с подагрозна нефропатия, с цел поддържане на адекватно плазмено ниво на оксипуринола за инхибиране на ксантиноксидазата. Има разработени номограми за определяне на подходящата доза allopurinol при променен клирънс на оксипуринола. При пациенти с нормален уратен клирънс дозата от 300 mg allopurinol дневно осигурява плазмена концентрация на оксипуринол приблизително 10 µg/ml.

МЕТАБОЛИЗЪМ

Оксипуринолът е основен краен продукт при метаболизма на allopurinol. Образоването на алопуринол-1-рибозид и -рибонуклеозид, или на оксипуридин-1- или -7-рибозид и рибонуклеозид е незначително. След 5-7 дневно перорално приложение на allopurinol, 60-70% от дозата може да бъде открита в урината като оксипуринол, а 6-12% се екскретира в урината като непроменен allopurinol. Само съвсем малко количество (около 3% от приложената доза) се екскретира като алопуринол-1-рибонуклеозид или оксипуринол-7-рибонуклеозид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на allopurinol при гризачи е много ниска.

LD₅₀ при перорално приложение е 700-2000 mg/kg при мишки и над 6000 mg/kg при плъхове. Поносимостта на женските плъхове към allopurinol е по-добра, отколкото на мъжките.

Кучета понасят перорална доза от 30 mg/kg дневно в продължение на 1 година без явна проява на токсичност, но доза от 90 mg/kg дневно, прилагана за период от 1 година, предизвиква бъбречно увреждане.

Третирането на маймуни интравенозно с много висока доза allopurinol (1300 mg/m² дневно) за 14 дни води до анемия, миелосупресия и



интерстициален нефрит вследствие на кристални отлагания на оксипуринол в бъбреците.

Ефектите на alloripinol бяха проучени при култура от цели плъши ембриони. Alloripinol показва потенциален ембриолетален и тератогенен ефект.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.2 Помощни вещества

Milurit 100 mg:

Lactose monohydrate Ph.Eur., Potato starch Ph.Eur., Povidone Ph.Eur., Talc Ph.Eur., Magnesium stearate Ph.Eur., Sodium starch glycollate (тип А) Ph.Eur.

Milurit 300 mg:

Cellulose microcrystalline Ph.Eur., Sodium starch glycollate Ph.Eur., Gelatine Ph.Eur., Silica, colloidal anhydrous Ph.Eur., Magnesium stearate Ph.Eur.

6.3 Несъвместимости

Не са известни.

6.4 Срок годност

5 години

6.5 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30⁰С в оригиналната опаковка.

6.6 Вид и състав на опаковката

Бутилка от кафяво стъкло е поставена в картонена опаковка заедно с листовката за пациента.

6.7 Указания за употреба и приложение

Виж точка 4.2.

7 ПРОИЗВОДИТЕЛ

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529



8 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.
HUNGARY
Phone: (36-1) 265 5555
Fax: (36-1) 265 5529

9 РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Milurit 100 mg: 970 0554 / 31.10.1997
Milurit 300 mg: 990 0045 / 26.01.1999

10 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

Milurit 100 mg: 1973 г.
Milurit 300 mg: 1999 г.

11 ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Февруари, 2003 год.

