

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Milurit 150 mg tabletes

Milurit 200 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Milurit 150 mg tabletes

Katra tablete satur 150 mg allopurinola (*allopurinolum*).

Milurit 200 mg tabletes

Katra tablete satur 200 mg allopurinola (*allopurinolum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Tablete.

Milurit 150 mg tabletes

Balta vai pelēkbalta, ovāla tablete ar stilizētu "E 353" vienā pusē un dalījuma līniju otrā pusē. Tabletes garums ir aptuveni 11 mm un platums ir aptuveni 5 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

Milurit 200 mg tabletes

Balta vai pelēkbalta, ovāla tablete ar stilizētu "E 354" vienā pusē un *SNAP* (spiežamu) dalījuma līniju otrā pusē. Tabletes garums ir aptuveni 11,5 mm un platums ir aptuveni 6 mm.

Tableti var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Pieaugušie

- Visas hiperurikēmijas formas, kas nav kontrolējamas ar diētas palīdzību, ieskaitot dažādas izcelsmes sekundāro hiperurikēmiju un hiperurikēmisku stāvokļu klīniskās komplikācijas, galvenokārt podagra, urātu nefropātija un urīnskābes akmeņu (nierakmeņu) šķīdināšanai un profilaksei.
- Recidivējoši jaukti kalcija oksalāta akmeņi vienlaicīgi ar hiperurikēmiju, ja šķidruma lietošana, diēta un līdzīgi pasākumi bijuši neefektīvi.

Bērni un pusaudži

- Dažādas izcelsmes sekundāra hiperurikēmija.
- Urīnskābes nefropātija leikozes ārstēšanas laikā.

- Iedzimti enzīmu deficīta traucējumi, Leša-Nīhana sindroms (daļējs vai pilnīgs hipoksantīna-guanīna fosforiboziltransferāzes deficīts) un adenīna fosforiboziltransferāzes deficīts.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Allopurinols jāsāk lietot mazās devās, piemēram, 100 mg dienā, lai samazinātu nevēlamo blakusparādību risku, un deva jāpalielina tikai tad, ja urātu līmeņa serumā atbildes reakcija ir neapmierinoša. Īpaša piesardzība jāievēro, ja ir pavājināta nieru darbība (skatīt „*Nieru darbības traucējumi*”).

Ieteicams izmantot šādas dozēšanas shēmas:

100 – 200 mg dienā vieglos gadījumos,
300 – 600 mg dienā vidēji smagos gadījumos,
700 – 900 mg dienā smagos gadījumos.

Ja nepieciešama devu pielāgošana ķermeņa masai (mg/kg), ieteicamā deva ir 2 – 10 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Pediatriskā populācija (bērni, kas jaunāki par 15 gadiem)

Ieteicamā deva ir: 10 – 20 mg/kg ķermeņa masas dienā līdz pat maksimālajai devai – 400 mg dienā, sadalot 3 atsevišķās devās.

Nepieciešamība lietot bērniem ir reta, izņemot ļaundabīgas slimības (īpaši leikozi) un noteiktus enzīmu traucējumus, piemēram, Leša-Nīhana sindromu.

Gados vecāki cilvēki

Ja nav specifiskas informācijas, jālieto mazākā deva, kas spēj pietiekami pazemināt urātu līmeni. Īpaša uzmanība jāpievērš norādījumiem sadaļā „*Nieru darbības traucējumi*” un 4.4. apakšpunktam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā allopurinols un tā metabolīti tiek izvadīti caur nierēm, nieru darbības traucējumi var izraisīt zāļu un/vai to metabolītu uzkrāšanos un no tā izrietošu plazmas eliminācijas pusperioda pagarināšanos.

Turpmāk redzamā tabula atspoguļo devu pielāgošanas ieteikumus nieru darbības traucējumu gadījumā:

Kreatinīna klīrenss	Dienas deva
>20 ml/min	Parastā deva
10 – 20 ml/min	100 – 200 mg dienā
<10 ml/min	100 mg dienā vai garāki dozēšanas intervāli

Smagas nieru mazspējas gadījumā var būt ieteicams lietot mazāk nekā 100 mg dienā vai lietot 100 mg reizes devu retāk nekā vienu reizi dienā.

Ja pieejamas ierīces oksipurinola koncentrācijas plazmā noteikšanai, deva jāpielāgo tā, lai plazmas oksipurinola līmenis nepārsniegtu 100 mikromolus litrā (15,2 mg/l).

Allopurinols un tā metabolīti tiek izvadīti ar hemodialīzi. Ja hemodialīze tiek veikta divas līdz trīs reizes nedēļā, jāapsver alternatīva dozēšanas shēma ar 300 – 400 mg allopurinola uzreiz pēc katra dialīzes seansa, starplaikos nelietojot.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem allopurinols un tiazīdu grupas diurētiskie līdzekļi vienlaikus jāordinē ar īpašu piesardzību. Allopurinols jāordinē vismazākajā efektīvajā devā, rūpīgi monitorējot nieru darbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem jāsamazina deva. Terapijas sākumā periodiski jākontrolē aknu darbības rādītāji.

Slimību ar pastiprinātu urīnskābes metabolismu, piemēram, jaunveidojumu, Leša-Nīhana sindroma, ārstēšana

Ja pacietam ir hiperurikēmija un/vai hiperurikozūrija, pirms citotoksiskās terapijas sākšanas to ieteicams koriģēt ar allopurinolu. Ir svarīgi nodrošināt pietiekamu hidratāciju, lai uzturētu optimālu diurēzi un sārmīnātu urīnu, un pastiprinātu urīna urātu/urīnskābes šķīdību. Jālieto iespējami mazākā ieteiktā allopurinola deva.

Ja urātu nefropātijas vai citas slimības rezultātā pasliktinājusies nieru darbība, skatīt sadaļu „*Nieru darbības traucējumi*”.

Šie pasākumi var samazināt ksantīna un/vai oksipurinola izgulsnēšanos, kas var pasliktināt klīnisko stāvokli (skatīt arī 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ieteikumi novērošanai

Devu jāpielāgo, pamatojoties uz rādītājiem, kas iegūti noteiktos laika intervālos kontrolējot seruma urātu koncentrāciju un urīna urātu/urīnskābes līmeni.

Ieteicamā deva ādas reakciju gadījumā:

Ja rodas ādas reakcijas, allopurinola lietošana *nekavējoties* jāpārtrauc. Pēc atgūšanās no vieglas reakcijas allopurinolu pēc tam, kad ir rūpīgi izvērtēti riski, var lietot atkārtoti mazā devā (piemēram, 50 mg dienā). Pēc tam devu var pakāpeniski palielināt, vienlaikus novērojot ādas reakcijas un citas iespējamās blakusparādības. Ja izsitumi atkārtojas, allopurinola lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ņemot vērā, ka var attīstīties smagākas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Milurit tablete jālieto iekšķīgi vienreiz dienā pēc ēšanas. Tās panesamība ir labi panesama, īpaši pēc ēdienreizes. Ja dienas deva pārsniedz 300 mg un novēro gastrointestinālu nepanesību, var apsvērt devas sadalīšanu vairākām lietošanas reizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības sindroms, SDŽS un TEN

Paaugstinātas jutības reakcijas allopurinola lietošanas laikā var izpausties dažādos veidos, ieskaitot makulopapulāru eksantēmu, paaugstinātas jutības sindromu (zināmu arī kā DRESS), **Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS)** un **toksisku epidermas nekrolīzi (TEN)**.

Šīs reakcijas ir klīniskas diagnozes un to rašanās ir pamats lēmuma pieņemšanai. Ja šādas reakcijas rodas terapijas laikā jebkurā brīdī, allopurinola lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Pacientiem ar paaugstinātas jutības sindromu un SDŽS/TEN atkārtota lietošana nav pieļaujama. Ādas paaugstinātas jutības reakciju novēršanai var būt lietderīgi izmantot kortikosteroīdus. (skatīt 4.8. apakšpunktā – *Imūnās sistēmas traucējumi* un *Ādas un zemādas audu bojājumi*).

HLA-B*5801 alēle

Ir zināms, ka HLA-B*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma (DRESS) un SDŽS / TEN attīstību. HLA-B * 5801 alēles biežums dažādu etnisko grupu vidū ir ļoti atšķirīgs: līdz 20% Han Ķīnas iedzīvotāju starpā, 8-15% Taizemes iedzīvotāju vidū, 12% Korejas iedzīvotāju vidū un 1-2% Japānas vai Eiropas izcelsmes iedzīvotāju starpā.

Pirms allopurinola terapijas sākšanas pacientu apakšgrupās, kurās ir zināms, ka šīs alēles izplatība ir augsta, jāapsver HLA-B*5801 skrīnings. Hroniska nieru slimība var palielināt risku šiem pacientiem. Gadījumos, ja nav pieejama HLA-B*5801 genotipa noteikšana pacientiem ar Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmi, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jānovērtē un jāapsver, vai paredzamais ieguvums atsver potenciālo risku. Genotipēšanas izmantošana citās pacientu populācijās nav noteikta.

Ja ir zināms, ka pacientiem ir HLA-B*5801 genotips (it īpaši Han Ķīnas, Taizemes vai Korejas izcelsmes), allopurinola lietošanu nedrīkst sākt, izņemot, ja nav citu pamatotu terapeitisku risinājumu un paredzamais ieguvums atsver potenciālo risku. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SDŽS / TEN pazīmēm, un pacients ir jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt zāļu lietošanu pēc pirmo simptomu parādīšanās.

Pacientiem, kuriem nav HLA-B *5801 alēle, neatkarīgi no to etniskās izcelsmes tomēr var rasties SDŽS / TEN.

Hroniski nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un vienlaikus lietojot diurētisku līdzekli, īpaši tiazīdus, var pieaugt paaugstinātas jutības reakciju, arī allopurinola izraisītu SDŽS / TEN, attīstīšanās risks. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SDŽS / TEN pazīmēm, un pacienti jāinformē par nepieciešamību nekavējoties un pilnīgi pārtraukt terapiju pēc pirmās simptomu parādīšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Aknu vai nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem jālieto samazinātas devas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kas lieto zāles hipertensijas vai sirds mazspējas ārstēšanai, piemēram, diurētiskos līdzekļus vai AKE inhibitorus, var būt arī nieru darbības traucējumi, tāpēc šiem pacientiem allopurinols jālieto piesardzīgi.

Asimptomātiska hiperurikēmija

Asimptomātiska hiperurikēmija pati par sevi parasti netiek uzskatīta par indikāciju Milurit lietošanai. Šo stāvokli var novērst uztura un šķidruma lietošanas maiņa un pamatcēloņa ārstēšana.

Akūta podagras lēkme

Allopurinolu nedrīkst sākt lietot, pirms nav pilnībā pārgājusi akūta podagras lēkme, jo tas var veicināt nākamo lēkmi.

Lietojot allopurinolu, tāpat kā urikozūriskus līdzekļus, terapijas sākumā var rasties akūta podagras artrīta lēkme. Tāpēc terapijas sākumā vismaz 1 mēnesi ieteicams profilaktiski ordinēt piemērotu pretiekaisuma

līdzekli vai kolhicīnu. Sīkāka informācija par piemērotu devu, piesardzību un brīdinājumiem atrodama literatūrā.

Ja pacientiem allopurinola lietošanas laikā attīstās akūta lēkme, ārstēšana jāturpina, nemainot devu. Akūta lēkme jāārstē ar piemērotu pretiekaisuma līdzekli.

Azatioprīns vai 6-merkaptopurīns

Allopurinolu nedrīkst parakstīt pacientiem, kas tiek ārstēti ar azatioprīnu vai 6-merkaptopurīnu, ja vien šo zāļu deva nav samazināta līdz 25% no sākotnēji parakstītās devas (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ksantīna izgulsnēšanās

Ja urātu veidošanās ir būtiski palielināta (piemēram, ļaundabīgas slimības un to terapija, Leša-Nīhana sindroms), ksantīna absolūtā koncentrācija urīnā retos gadījumos var paaugstināties tik lielā mērā, ka tas var sākt izgulsnēties urīnceļos. Šo risku var samazināt ar pietiekamu hidratāciju, lai panāktu optimālu urīna atšķaidījumu.

Ietekme uz urīnskābes nierakmeņiem

Atbilstoša terapija ar allopurinolu šķīdinās lielus urīnskābes akmeņus nierēs blōdīnā, radot nelielu sastrēguma risku urīnvadā.

Ārstējot renālu podagru un urīnskābes akmeņus, izdalītā urīna daudzumam jābūt vismaz 2 l dienā, urīna pH jāuztur robežās no 6,4 līdz 6,8.

Hemohromatoze:

Allopurinola primārā darbība podagras ārstēšanā ir fermenta – ksantīna oksidāzes – inhibēšana. Ksantīna oksidāze var būt iesaistīta aknās nogulsnētas dzelzs samazināšanā un klīrensā. Dažos pētījumos ar grauzējiem tika konstatēta palielināta dzelzs uzkrāšanās dzīvniekiem, kuri ārstēti ar allopurinolu, turpretim citiem – tā netika konstatēta. Pētījumā ar 28 veselīgiem brīvprātīgajiem netika novērotas izmaiņas saistībā ar dzelzs uzkrāšanos aknās allopurinola terapijas laikā. Nav veikti attiecīgi pētījumi ar cilvēkiem, kuros pētīts allopurinola lietošanas drošums, to ordinējot pacientiem ar hemohromatozi. Allopurinola lietošana pacientiem vai viņu tuviem radniekiem jāuzsāk piesardzīgi.

Vairogdziedzera darbības traucējumi

Ilgstošā atklāta pētījuma pagarinājumā tika novērots palielināts TSH līmenis ($> 5,5 \mu\text{SV} / \text{ml}$) pacientiem, kuri ilgstoši lietoja allopurinolu (5,8%). Lietojot allopurinolu pacientiem ar vairogdziedzera darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

6-merkaptopurīns un azatioprīns

Azatioprīns tiek metabolizēts līdz 6-merkaptopurīnam, ko inaktivē ar ksantīna oksidāzes iedarbību. Ja 6-merkaptopurīns vai azatioprīns tiek lietots vienlaicīgi ar allopurinolu, jālieto tikai viena ceturtdaļa no parastās 6-merkaptopurīna vai azatioprīna devas, jo ksantīna oksidāzes inhibīcija pagarinās to darbību. Ja deva netiek samazināta, šo zāļu koncentrācija serumā var sasniegt toksiskas iedarbības līmeni (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Vidarabīns (adenīna arabinozīds)

Pierādīts, ka allopurinola klātbūtnē vidarabīna eliminācijas pusperiods pagarinās. Ja abas šīs zāles tiek lietotas vienlaikus, pastiprināta uzmanība jāpievērš toksiskas ietekmes atklāšanai.

Salicilāti un urikozūriskie līdzekļi

Galvenais allopurinola metabolīts oksipurinols ir terapeitiski aktīvs. Līdzīgi kā urāti, tas izdalās caur nierēm. Zāles ar urikozūrisku iedarbību, piemēram, probenecīds vai lielas salicilātu devas, var paātrināt oksipurinola izdalīšanos. Tas var pazemināt allopurinola terapeitisko aktivitāti, tomēr katrs gadījums jāizvērtē individuāli.

Hlorpropamīds

Pacientiem ar pavājinātu nieru darbību allopurinola lietošana vienlaikus ar hlorpropamīdu var paaugstināt pagarinātas hipoglikēmiskās aktivitātes risku, jo allopurinols un hlorpropamīds konkurējoši izdalās caur nieru kanāliņiem.

Kumarīna grupas antikoagulantī

Retos gadījumos saņemti ziņojumi par varfarīna vai citu kumarīna grupas antikoagulantu darbības pastiprināšanos, lietojot vienlaikus ar allopurinolu, tāpēc visi pacienti, kas lieto antikoagulantus, rūpīgi jānovēro.

Fenitoīns

Allopurinols var aizkavēt fenitoīna oksidāciju aknās, taču šīs ietekmes klīniskā nozīme nav pierādīta.

Teofilīns

Ziņots par teofilīna metabolisma kavēšanu. Šīs mijiedarbības mehānismu var skaidrot ar ksantīna oksidāzes iesaistīšanos teofilīna biotransformācijas procesā cilvēkam. Pacientiem, kas sāk lietot allopurinolu vai palielina tā devu, jākontrolē teofilīna līmenis.

Ampicilīns/amoksicilīns

Ziņots, ka pacientiem, kuri lieto ampicilīnu vai amoksicilīnu vienlaikus ar allopurinolu, biežāk radās ādas izsitumi, salīdzinot ar pacientiem, kuri nelieto abas šīs zāles. Ziņotās sakarības cēlonis nav noteikts. Tomēr, pacientiem, kas lieto allopurinolu, kad vien iespējams, iesaka izvēlēties ampicilīnam un amoksicilīnam alternatīvas zāles.

Citostatiskie līdzekļi (piem. ciklofosfamīds, doksorubicīns, bleomicīns, prokarbazīns, mehloretoamīns)

Lietojot vienlaicīgi allopurinolu un citostatiskus līdzekļus (piemēram, ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilhalogenīdus), asins diskārijas rodas biežāk nekā tad, ja šīs aktīvās vielas tiek ievadītas vienas. Šī iemesla dēļ jāveic regulāra asins ainas kontrole.

Pacientiem ar neoplastiskām slimībām (izņemot leikozi) ziņots par paaugstinātu kaula smadzeņu nomākumu ciklofosfamīda un citu citotoksisku līdzekļu ietekmē, ja tos lieto vienlaikus ar allopurinolu. Tomēr, labi kontrolētā pētījumā ar pacientiem, kuri lietoja ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu un/vai mehloretoamīnu (hlormetīna hidrohlorīdu), allopurinols nepaaugstināja šo citotoksisko līdzekļu izraisītu toksisko reakciju.

Alumīnija hidroksīds

Ja vienlaicīgi ar allopurinolu tiek lietots alumīnija hidroksīds, allopurinola efektivitāte var samazināties. Starp abu zāļu lietošanu jāievēro vismaz 3 stundu intervāls.

Ciklosporīns

Ziņojumi liecina par to, ka allopurinola vienlaikus lietošana var paaugstināt ciklosporīna plazmas koncentrāciju. Lietojot abas šīs zāles vienlaicīgi, jāņem vērā paaugstināts ciklosporīna toksicitātes risks.

Didanozīns

Veseliem brīvprātīgajiem un pacientiem ar HIV, kas saņēma didanozīnu, maksimālā didanozīna plazmas koncentrācija ($C_{\max}$) un zemlīknes laukums (AUC), lietojot vienlaikus ar allopurinolu (300 mg dienā), bija aptuveni divreiz lielāks; terminālais eliminācijas pusperiods nemainījās. Abu šo zāļu vienlaicīga lietošana parasti nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nevar izvairīties, var būt nepieciešama didanozīna devas samazināšana, pacients rūpīgi jānovēro.

AKE inhibitori

Vienlaicīga lietošana ar allopurinolu saistīta ar palielinātu leikopēnijas rašanās risku, īpaši pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību.

Ziņots par palielinātu paaugstinātas jutības risku, ja allopurinolu lieto kopā ar AKE inhibitoriem, īpaši nieru darbības traucējumu gadījumā.

Lietojo ar vienlaikus kaptoprilu un allopurinolu, var palielināties ādas izsitumu risks, īpaši pacientiem ar hronisku nieru mazspēju.

Diurētiskie līdzekļi

Ziņots par allopurinola un furosemīda mijiedarbību, kas izraisa paaugstinātu urātu koncentrāciju serumā un oksipurinola koncentrāciju plazmā.

Ziņots par palielinātu paaugstinātas jutības risku, lietojot allopurinolu kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, īpaši tiazīdiem, galvenokārt nieru darbības traucējumu gadījumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par allopurinola lietošanas drošumu grūtniecības laikā cilvēkiem. Reproductīvās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem iegūti pretrunīgi rezultāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Grūtniecības laikā drīkst lietot vienīgi tad, ja nav pieejama drošāka alternatīva, kā arī tad, ja slimība pati par sevi ietver risku mātei un nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Allopurinols un tā metabolīts oksipurinols izdalās mātes pienā. Allopurinola lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama. Sieviete, kura lietoja 300 mg allopurinolu dienā, pienā konstatēja 1,4 mg/l allopurinola un 53,7 mg/l oksipurinola. Nav pieejami dati par allopurinola vai tā metabolīta iedarbību uz zīdaiņiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā pacientiem, kas lieto allopurinolu, novērotas tādas blakusparādības kā miegainība, vertigo un ataksija, pacientiem, kas lieto allopurinolu, pirms sēšanās pie stūres, mehānismu apkalpošanas vai dalības bīstamās aktivitātēs jāievēro piesardzība, kamēr nav iegūta pārlicība, ka allopurinols negatīvi neietekmē viņu spējas.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Par šīm zālēm nav pieejami mūsdienīgi klīniski dati, kas būtu lietojami kā atbalsts blakusparādību biežuma noteikšanai. Blakusparādību biežums var mainīties atkarībā no lietotās devas un vienlaikus lietotām citām zālēm.

Blakusparādību biežuma kategorijas ir aprēķinātas: vairumam blakusparādību piemēroti dati biežuma aprēķināšanai nav pieejami. Blakusparādības, kas konstatētas pēcreģistrācijas novērtēšanas laikā, uzskatāmas par retām vai ļoti retām. Blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, izmantojot šādu klasifikāciju:

ļoti bieži ($\geq 1/10$);

bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$);

retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$);

reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$);

ļoti reti ($< 1/10\,000$);

nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Blakusparādības saistībā ar allopurinola lietošanu vispārējā ārstētā populācijā ir reti sastopamas un, galvenokārt, maznozīmīgas. Nieru un/vai aknu darbības traucējumu gadījumā nevēlamo blakusparādību sastopamība ir lielāka.

1.tabula. Blakusparādības		
Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Ļoti reti	Furunkuls
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Agranulocitoze ¹ , aplastiskā anēmija ¹ , trombocitopēnija ¹ , granulocitoze, leikopēnija, leikocitoze, eozinofīlija un izolēta eritrocītiskā aplāzija
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība ²
	Ļoti reti	Angioimūnblastiskā T šūnu limfoma ³ , anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti reti	Cukura diabēts, hiperlipidēmija
Psihiskie traucējumi	Ļoti reti	Depresija
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Koma, paralīze, ataksija, perifēra neiropātija, parestēzija, miegainība, galvassāpes, garšas sajūtu pārmaiņas
	Nav zināmi	Aseptisks meningīts
Acu bojājumi	Ļoti reti	Katarakta, redzes traucējumi, makulopātija
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti reti	Vertigo
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	Stenokardija,

		bradikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti reti	Hipertensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Retāk	Vemšana ⁴ , slikta dūša ⁴ , caureja
	Ļoti reti	Vemšana ar asins piejaukumu, Steatoreja, Stomatīts, Vēdera izejas paradumu pārmaiņas
	Nav zināmi	Sāpes vēderā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Aknu darbības rādītāju novirzes ⁵
	Reti	Hepatīts (ieskaitot aknu nekrozi un granulomatozu hepatītu) ⁵
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi
	Reti	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze ⁶
	Ļoti reti	Angioedēma ⁷ , zāļu izraisīti izsitumi uz ādas, alopēcija, matu krāsas pārmaiņas
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti reti	Muskuļu sāpes
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Reti	Urolitiāze
	Ļoti reti	Hematūrija, azotēmija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti reti	Vīriešu neauglība, erektilā disfunkcija, ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti reti	Tūska, nogurums, astēnija, pireksija ⁸
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts vairogdziedzeru stimulējošā hormona līmenis ⁹

¹Ziņojumi par trombocitopēniju, agranulocitozi un aplastisko anēmiju saņemti ļoti reti, galvenokārt personām ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem. Tas pierāda, ka šīs pacientu grupas jānovēro īpaši rūpīgi (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

²Retos gadījumos rodas smagas paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp ādas reakcijas, kas saistītas ar ādas eksfoliāciju, drudzi, limfadenopātiju, artrālģiju un/vai eozinofiliju, tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS) un toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) (skatīt “Ādas un zemādas audu bojājumi”). Saistīta vaskulīta un audu atbildes reakcija var izpausties dažādos veidos, ietverot hepatītu, nieru darbības traucējumus, akūtu holangītu, ksantīna akmeņus un ļoti reti – krampjus. Ļoti reti ziņots par akūtu anafilaktisku šoku. Ja rodas šādas reakcijas, kas var būt terapijas laikā jebkurā brīdī, Milurit lietošana jāpārtrauc *nekavējoties un pilnīgi*.

Aizkavēti daudzu orgānu paaugstinātas jutības traucējumi (zināms kā paaugstinātas jutības sindroms jeb DRESS) ar drudzi, izsitumiem, vaskulītu, limfadenopātiju, pseidolimfomu, sāpēm locītavās, leukopēniju, eozinofiliju, hepatosplenomegāliju, aknu funkcijas testu rādītāju novirzēm no normas, žultsceļu anomāliju (intrahepatisko žultsceļu destrukcija un izzušana) dažādās kombinācijās. Var būt iesaistīti arī citi orgāni, piemēram, aknas, plaušas, nieres, aizkuņģa dziedzeris, miokards un resnā zarna. Ja šādas reakcijas rodas (un tas var notikt ārstēšanās laikā jebkurā brīdī), Milurit lietošana jāpārtrauc nekavējoties un pilnīgi. Pacienti, kuriem ir paaugstinātas jutības sindroms un SDŽS/TEN, atkārtota šo zāļu lietošana nav pieļaujama. Ādas paaugstinātas jutības reakciju novēršanai var būt lietderīgi izmantot kortikosteroīdus.

Ja ir attīstījušās vispārējas paaugstinātas jutības reakcijas, nieru un/vai aknu bojājumi parasti ir bijuši sastopami īpaši tad, ja iznākums ir bijis letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

³Pēc ģeneralizētas limfadenopātijas biopsijas angioimūnblastiskā T šūnu limfoma aprakstīta ļoti reti. Šķiet, ka pēc allopurinola pārtraukšanas tā ir atgriezeniska.

⁴Agrīnos klīniskajos pētījumos tika ziņots par sliktu dūšu un vemšanu. Vēlākos ziņojums norādīts, ka šī reakcija nav nopietna problēma, jo var tikt novērsta, lietojot allopurinolu pēc ēšanas.

⁵Ziņots par aknu funkciju traucējumiem bez atklātiem ģeneralizētas paaugstinātas jutības reakcijas pierādījumiem.

⁶Ādas reakcijas ir visbiežāk novērotās reakcijas un tās var parādīties lietošanas laikā jebkurā brīdī. Tā var būt nieze, makulopapulāri izsitumi, dažreiz ar zvīņošanos, dažreiz purpurveida, retos gadījumos eksfoliatīvi, kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze (SDŽS/TEN). Ja šādas reakcijas rodas, Milurit lietošana jāpārtrauc nekavējoties. Visaugstāko SDŽS/TEN vai citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risku novēro pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Vislabākos rezultātus šo reakciju novēršanā var sasniegt, ja tās savlaicīgi diagnosticē un pārtrauc jebkuru aizdomīgo zāļu lietošanu. Ja reakcijas bijušas vieglas, pēc to novēršanas nepieciešamības gadījumā var apsvērt allopurinola lietošanas atsākšanu mazā devā (piemēram, 50 mg dienā), to pakāpeniski paaugstinot. Ir zināms, ka HLA-B*5801 alēlei ir saistība ar allopurinolu saistītā paaugstinātas jutības sindroma un SDŽS/TEN attīstību. Ja izsitumi atjaunojas, allopurinola lietošana jāpārtrauc pilnīgi, jo var rasties daudz smagākas paaugstinātas jutības reakcijas (skatīt "*Imūnās sistēmas traucējumi*"). Ja nevar izslēgt SDŽS/TEN vai citas nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, allopurinola lietošanu atsākt NEDRĪKST, jo pastāv smagu un pat letālu reakciju risks. Lēmuma pieņemšanas pamatā paliek SDŽS/TEN vai citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju diagnoze.

⁷Ziņots par angioedēmas rašanos ar ģeneralizētākas paaugstinātas jutības reakcijas simptomiem un pazīmēm un bez tām.

⁸Ziņots par drudzi ar ģeneralizētākas paaugstinātas jutības reakcijas uz allopurinolu simptomiem un pazīmēm un bez tām (skatīt "*Imūnās sistēmas traucējumi*").

⁹Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) līmenis attiecīgajos pētījumos nenorādīja par jebkādu ietekmi uz brīvā T4 līmeni, vai arī TSH līmenis liecināja par subklīnisku hipotireozi.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Ziņots, ka pēc 22,5 g allopurinola lietošanas blakusparādības neradās. Ziņots, ka pacientam, kas bija lietojis 20 g allopurinola, radās slikta dūša, vemšana, caureja un reibonis. Pēc vispārējiem atbalsta pasākumiem pacients atveseļojās.

Masīva allopurinola uzsūkšanās var būtiski aizkavēt ksantīna oksidāzes aktivitāti, kam nevajadzētu izraisīt nevēlamu iedarbību, ja vien vienlaikus netiek lietotas tādas zāles kā 6-merkaptopurīns un/vai azatioprīns.

Ārstēšana

Specifisks antidots nav zināms.

Pietiekama šķidruma ievadīšana, lai uzturētu optimālu urīna izdalīšanos, veicina allopurinola un tā metabolītu izdalīšanos. Ja nepieciešams, var sākt hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi, ATĶ kods: M04AA01

Darbības mehānisms

Allopurinols ir ksantīna oksidāzes inhibitors. Allopurinols un tā galvenais metabolīts oksipurinols pazemina urīnskābes līmeni plazmā un urīnā, inhibējot ksantīna oksidāzi, enzīmu, kas katalizē hipoksantīna oksidāciju par ksantīnu un ksantīna oksidāciju par urīnskābi. Dažiem, bet ne visiem pacientiem ar hiperurikēmiju, papildu purīna katabolisma inhibīcijai *de novo* purīna biosīnēze tiek nomākta, inhibējot hipoksantīna guanīna fosforiboziltransferāzes atgriezenisko saiti. Citi allopurinola metabolīti ir allopurinola ribozīds un oksipurinola-7 ribozīds.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Allopurinols ir aktīvs, lietojot iekšķīgi, un ātri uzsūcas no kuņģa un zarnu trakta augšējās daļas. Pētījumos allopurinols noteikts asinīs 30-60 minūtes pēc devas lietošanas. Biopieejamības rādītāji ir robežās no 67 līdz 90%. Allopurinola maksimālā plazmas koncentrācija parasti tiek sasniegta apmēram 1,5 stundas pēc perorālas allopurinola lietošanas, bet tā strauji krītas un pēc 6 stundām ir tikko nosakāma. Oksipurinola maksimālā plazmas koncentrācija parasti tiek sasniegta apmēram 3-5 stundas pēc perorālas allopurinola lietošanas un ir daudz noturīgāka.

Izkliede

Allopurinols ļoti nedaudz saistās ar plazmas olbaltumvielām, tāpēc nav domājams, ka izmaiņas saistībā ar olbaltumvielām būtiski ietekmētu klīrensu. Allopurinola šķīstamais izklijas tilpums ir apmēram 1,6 l/kg, kas liecina par relatīvi plašu izklijas audos. Nav ziņots par allopurinola koncentrāciju cilvēka audos, taču ļoti iespējams, ka allopurinols un oksipurinols visaugstākajā koncentrācijā būs atrodams aknās un zarnu gļotādā, kur ksantīna oksidāzes aktivitāte ir augsta.

Biotransformācija

Galvenais allopurinola metabolīts ir oksipurinols. Citi allopurinola metabolīti ir allopurinola-ribozīds un oksipurinola-7- ribozīds.

Eliminācija

Apmēram 20% lietotā allopurinola izdalās ar fecēm 48 - 72 stundu laikā. Allopurinola eliminācija notiek galvenokārt ar ksantīna oksidāzes un aldehīda oksidāzes starpniecību, metaboliski pārveidojoties par oksipurinolu; mazāk nekā 10% neizmainītu zāļu izdalās ar urīnu. Allopurinola plazmas eliminācijas pusperiods ir apmēram 0.5-1.5 stundas.

Oksipurinols ir mazāk spēcīgs ksantīna oksidāzes inhibitors nekā allopurinols, bet tā plazmas eliminācijas pusperiods ir daudz garāks. Cilvēkam tas ir 13 līdz 30 stundas. Tāpēc efektīva ksantīna oksidāzes inhibīcija ilgāk par 24 stundām tiek uzturēta ar vienu allopurinola devu dienā. Pacientiem ar normālu nieru darbību oksipurinols pakāpeniski uzkrāsies, līdz tiks sasniegts stabils oksipurinola plazmas līdzsvara stāvoklis. Šādiem pacientiem, lietojot 300 mg allopurinola dienā, plazmas oksipurinola koncentrācija būs 5–10 mg/l.

Oksipurinols izdalās neizmainītā veidā ar urīnu, tomēr tam ir garš eliminācijas pusperiods, jo tas reabsorbējas nieru kanāliņos. Ziņots par eliminācijas pusperioda rādītājiem robežās no 13,6 līdz 29 stundām. Pretrunīgos rādītājus var skaidrot ar atšķirībām pētījuma dizainā un/vai atšķirīgu pacientu kreatinīna klīrensu.

Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Allopurinola un oksipurinola klīrenss pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir būtiski samazināts, tāpēc ilgstošas lietošanas laikā allopurinola plazmas koncentrācija paaugstinās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un kreatinīna klīrensu 10 – 20 ml/min, kas ilgstoši lietoja 300 mg allopurinola dienā, plazmas oksipurinola koncentrācija bija apmēram 30 mg/l. Pacienti ar normālu nieru darbību šādu koncentrāciju sasniegtu, ilgstoši lietojot 600 mg allopurinola dienā. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāsamazina Milurit deva.

Farmakokinētika gados vecākiem cilvēkiem

Zāļu kinētiku nevar ietekmēt nekas cits, kā vien nieru funkcijas pasliktināšanās (skatīt “*Farmakokinētika pacientiem ar nieru darbības traucējumiem*”).

5.3. Preklīniskie dati par drošumuMutagenitāte

Citoģenētiskie pētījumi liecina, ka allopurinols koncentrācijās līdz 100 mikrogramiem/ml *in vitro* un devās līdz 600 mg/dienā *in vivo* vidēji 40 mēnešu periodā, neinducē hromosomu aberācijas cilvēka asinsķermenīšos.

Allopurinols neveido nitrozo savienojumus *in vitro* vai arī neietekmē limfocītu transformāciju *in vitro*. Bioķīmisko un citu citoloģisko izmeklējumu dati pārliecinoši uzrāda, ka allopurinolam nav kaitīgas ietekmes uz DNS nevienā šūnas attīstības cikla stadijā, un ka tas nav mutagēns.

Kancerogenitāte

Pelēm un žurkām, ko ārstēja ar allopurinolu līdz 2 gadu periodam, pierādījumi par kancerogenitāti nav novēroti.

Teratogenitāte

Vienā pētījumā ar pelēm, kas 10. un 13. gestācijas dienā saņēma 50 vai 100 mg/kg intraperitoneāli, konstatēja augļa anomālijas, kamēr līdzīgā pētījumā žurkām, kas 12. gestācijas dienā saņēma 120 mg/kg, augļa anomālijas nekonstatēja. Plašos lielu devu pētījumos, kur peles (līdz 100 mg/kg/dienā), žurkas (līdz

200 mg/kg/dienā) un truši (līdz 150 mg/kg/dienā) no 8. līdz 16. gestācijas dienai saņēma lielas allopurinola devas, teratogēnisku efektu nekonstatēja.

In vitro embriotoksitātes pētījumā peļu augļa siekalu dziedzeru audu kultūrā konstatēja, ka nav sagaidāma allopurinola toksiska ietekme uz augli bez toksiskas ietekmes uz māti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tips)

Želatīns

Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Magnija stearāts

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30; 50; 60; 70; 80; 90; 100 vai 120 tabletes brūnas krāsas stikla pudelē, ar par atvēršanu liecinošu plastmasas vāciņu, kurā iestrādāts kustību amortizators; iepakojums ievietots salocītā kartona kastītē kopā ar lietošanas instrukciju.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Egis Pharmaceuticals PLC

Keresztúri út 30-38.

1106 Budapest,

Ungārija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Milurit 150 mg tabletes: 18-0112

Milurit 200 mg tabletes: 18-0113

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 02. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 24. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

01/2024