R

# Milurit® Viên nén

## Allopurinol 300 mg

***Để xa tầm tay trẻ em.***
***Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.***
***Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.***

**Thành phần công thức thuốc:**
Thành phần hoạt chất: Mỗi viên nén chứa 300 mg allopurinol.
Thành phần tá dược: Magnesi stearat, anhydrous colloidal silica, gelatin, natri starch glycolat (loại A), cellulose vi tinh thể.

**Dạng bào chế:**
Viên nén.
Mô tả sản phẩm: Viên nén màu trắng hay trắng hơi ngà, hình tròn, dẹt, có cạnh vát, không mùi hoặc gần như không mùi. Một mặt có chữ K và 362, mặt kia có vạch chia đôi.

**Chỉ định:**
Bệnh gút.
Tăng acid uric huyết thứ phát ở bệnh ung thư có hoạt một số enzym tiền gắn sinh quá nhiều purin tại dư: hypoxanthine-guanin phosphoribosyltransferase, bao gồm hội chứng Lesch-Nyhan, glucose-6-phosphatase bao gồm bệnh dự trữ glycogen, phosphoribosylpyrophosphate synthetase, phosphoribosylpyrophosphate aminotransferase, adenine phosphoribosyl transferase.
Phòng ngừa và điều trị bệnh thận do acid uric.
Tăng acid uric huyết thứ phát ở kèm với các bệnh về máu:
Phòng ngừa và điều trị tăng acid uric huyết ở kèm với sự gia tăng mức tế bào do xạ trị và hoặc hóa trị bệnh bạch cầu, u bạch huyết và các bệnh ác tính khác.
Phòng ngừa bệnh sỏi acid uric.
Điều trị tối cách cuộn tái phát ở kèm với chứng acid uric niệu (thải trừ acid uric bằng ngày lớn hơn 800 mg/ngày ở bệnh nhân nam và 750 mg/ngày ở bệnh nhân nữ).

**Liều dùng và cách dùng:**
***Liều dùng:***
*Người lớn:*
*Bệnh gút:*
Để giảm nguy cơ bị tác dụng phụ, liều khởi đầu được khuyến cáo là 100 mg ngày một lần. Nếu nồng độ acid uric trong huyết thanh chưa giảm được đến nồng độ cần thiết khi dùng liều này, có thể tăng dần liều hàng ngày từng 100 mg sau mỗi tuần cho đến khi nồng độ acid uric trong huyết thanh giảm xuống 0,36 mmol/L (6 mg/100 mL) hoặc thấp hơn hoặc cho đến khi đạt tới liều tối đa khuyến cáo 800 mg. Cần thận trọng nếu chức năng thận bị suy giảm (xem mục *Suy thận*).
Chế độ liều sau được khuyến cáo:
200 đến 300 mg mỗi ngày trong trường hợp bệnh gút nhẹ.
400 đến 600 mg mỗi ngày trong trường hợp bệnh gút mức độ trung bình.
Nếu cần tính liều lượng theo mg/kg trọng lượng cơ thể, nên dùng liều 2 - 10 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày.
Khi allopurinol được thêm vào phác đồ điều trị có colchicin, các thuốc tăng thải trừ acid uric niệu và/ hoặc các thuốc chống viêm, cần phải có một thời gian chuyển tiếp với dùng trước khi ngừng sử dụng các thuốc này. Trong thời gian này các thuốc phải cho đồng thời, và điều chỉnh liều allopurinol cho tới khi nồng độ acid uric huyết thanh bình thường và không còn cơn gút tiếp trong vài tháng. Khi ngừng các thuốc bài acid uric niệu, phải giảm dần liều trong vài tuần.
*Tăng urê acid niệu do điều trị ung thư:*
Để phòng ngừa bệnh thận do acid uric trong quá trình điều trị tiến công bệnh ung thư, nên dùng liều 600 đến 800 mg mỗi ngày cho người lớn, bắt đầu trước khi điều trị ung thư. Trong tăng acid uric niệu thứ phát do ung thư hoặc hóa trị liệu ung thư, liều duy trì của allopurinol tương tự liều dùng trong bệnh gút và được điều chỉnh theo đáp ứng của người bệnh.
*Sỏi canxi oxalat tái phát:*
Ở những bệnh nhân tăng acid uric niệu, liều khởi đầu của allopurinol được khuyến cáo là 200 đến 300 mg/ngày. Điều chỉnh liều tăng hoặc giảm dựa vào sự kiểm soát urê niệu/24 giờ.
***Trẻ em (trẻ dưới 15 tuổi):***
Liều khuyến dùng là 10-20 mg/kg thể trọng/ ngày chia 3 lần, tối liều tối đa mỗi ngày 400 mg. Đánh giá đáp ứng sau khi dùng thuốc khoảng 48 giờ để điều chỉnh liều nếu cần thiết. Hiếm khi cần dùng thuốc này cho trẻ em ngoại trừ trường hợp bệnh ác tính (đặc biệt là bệnh bạch cầu) và rối loạn về enzym như hội chứng Lesch-Nyhan (rối loạn chuyển hóa purin).
*Người già:*
Do không có các dữ liệu cụ thể, cần dùng liều thấp nhất mà vẫn có hiệu quả giảm urat như mong muốn. Đặc biệt chú ý đến khả năng suy giảm chức năng thận và trong một số trường hợp nhiễm độc đã nêu ở mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*" (xem mục "*Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*").
***Bệnh nhân suy thận:***
Do allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua thận, suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến tích lũy thuốc chất của thuốc và các chất chuyển hóa của nó dẫn đến kéo dài thời gian bán thải.
Chế độ liều sau được coi là hướng dẫn điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận:
Liều khởi đầu:

| *Thanh thải creatinin (ml/ phút)* | *Liều hàng ngày* |
|---|---|
| > 20 | Liều thông thường |
| 10 đến 20 | 100 đến 200 mg mỗi ngày |
| < 10 | 100 mg/ngày hoặc kéo dài khoảng cách giữa các lần dùng thuốc |

Trong trường hợp suy thận nặng, nên dùng liều dưới 100 mg mỗi ngày, hoặc 300 mg 2 lần mỗi tuần, hoặc dùng liều 100 mg với khoảng cách giữa các liều dài hơn 1 ngày.
Liều duy trì:

| *Thanh thải creatinin (ml/ phút)* | *Liều dùng* |
|---|---|
| 0 | 100 mg mỗi 3 ngày |
| 10 | 100 mg mỗi 2 ngày |
| 20 | 100 mg mỗi ngày |
| 40 | 150 mg mỗi ngày |
| 60 | 200 mg mỗi ngày |
| 80 | 250 mg mỗi ngày |

Nếu có các thiết bị đo được nồng độ oxipurinol trong máu, liều dùng nên được điều chỉnh để duy trì nồng độ oxipurinol dưới 100 micromol/L (15,2 mg/L).
Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó có thể được loại bỏ bằng thẩm phân máu. Ở các bệnh nhân được thẩm phân 2 đến 3 lần mỗi tuần thì nên áp dụng chế độ liều thay thế 300-400 mg ngay sau khi được thẩm phân và không uống thuốc trong những ngày không làm thẩm phân.
Ở các bệnh nhân suy thận, cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng kết hợp allopurinol và các thuốc lợi tiểu thiazid. Cần sử dụng allopurinol với liều thấp nhất có hiệu quả và theo dõi chặt chẽ chức năng thận (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*").
***Liều dùng cho bệnh nhân suy gan:***
Cần giảm liều cho bệnh nhân suy gan. Cần xét nghiệm chức năng gan định kỳ trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị.
***Điều trị các tình trạng cả nồng độ urat cao (như có khối u, hội chứng Lesch-Nyhan):***
Nếu điều trị tình trạng tăng acid uric máu và/hoặc acid uric niệu hiện tại với Milurit trước khi bắt đầu trị liệu gây độc tế bào. Điều quan trọng là phải đảm bảo đủ lượng nước cho cơ thể để duy trì lợi tiểu tốt và có độ kiềm hóa nước nếu nhằm tăng độ hòa tan của urat/ acid uric trong nước tiểu. Liều dùng của Milurit nên ở mức thấp nhất của chế độ liều khuyến cáo.
Nếu bệnh nhân urat hoặc bệnh lý khác gây tổn hại chức năng thận, nên tuân theo chế độ liều trong mục *Liều dùng cho bệnh nhân suy thận*.
Các bước này có thể làm giảm nguy cơ tăng động của xanthin và/hoặc acid uric làm ảnh hưởng đến tình trạng bệnh lý (xem mục "*Tương tác, tương kỵ của thuốc*" và mục "*Tác động không mong muốn của thuốc*").
***Theo dõi khi dùng thuốc:***
Liều dùng nên được điều chỉnh bằng cách theo dõi nồng độ urat huyết thanh và nồng độ urat/ acid uric trong nước tiểu sau những khoảng thời gian thích hợp.
***Liều dùng khuyến cáo cho bệnh nhân có các phản ứng trên da:***
Phải ngừng dùng allopurinol ngay lập tức nếu xảy ra phản ứng trên da. Sau khi hồi phục từ các phản ứng này, allopurinol có thể được sử dụng lại với liều thấp (như 50 mg/ngày) sau khi xem xét các nguy cơ một cách cẩn thận. Sau đó, có thể tăng dần liều đồng thời theo dõi các phản ứng trên da và các phản ứng có hại khác có thể xảy ra. Nếu phản ban tiếp tục xảy ra, cần ngừng sử dụng allopurinol vĩnh viễn, theo dõi để phòng có thể xảy ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng (xem mục *"Tác dụng không mong muốn của thuốc"*).
***Cách dùng:***
Dùng thuốc theo đường uống.
Viên nén Milurit nên được uống một lần mỗi ngày sau bữa ăn. Allopurinol nói chung được dung nạp tốt, nhất là khi dùng sau khi ăn.
Liều dùng đến 300 mg có thể được sử dụng như một liều đơn. Nếu liều hàng ngày vượt quá 300 mg và có bệnh hiện không dung nạp thường tiêu hóa, có thể chia liều trong ngày thành nhiều lần nhỏ cách thích hợp.

**Chống chỉ định:**
Bệnh nhân quá mẫn cảm với allopurinol hay với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc được liệt kê trong mục *"Thành phần công thức thuốc"*.

**Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:**
***Hội chứng quá mẫn cảm, SJS và TEN:***
Các phản ứng quá mẫn với allopurinol có thể biểu hiện bằng nhiều cách khác nhau, bao gồm cả chứng phản ban dát sần, hội chứng quá mẫn (còn được gọi là DRESS) và SJS/TEN.
Những phản ứng này là các chẩn đoán lâm sàng, và biểu hiện lâm sàng của chúng là cơ sở cho việc ra quyết định. Nếu các phản ứng này xảy ra ở bất kỳ thời gian nào trong quá trình điều trị, cần ngừng sử dụng allopurinol ngay lập tức. Trong điều trị tại bệnh thuốc này cho những bệnh nhân có phản ứng quá mẫn và SJS/TEN. Corticosteroid có thể có tác dụng việc khởi phục các phản ứng quá mẫn cảm ở (xem mục "*Tác dụng không mong muốn của thuốc*"). *Nếu người bệnh phát triển SJS/TEN do allopurinol, không bao giờ sử dụng lại allopurinol cho người bệnh này.*
***Gen HLA-B*5801***
Gen HLA-B*5801 đã được chứng minh có liên quan với nguy cơ phát triển hội chứng quá mẫn nặng với allopurinol như SJS/TEN. Tần suất của gen HLA-B*5801 có khác nhau giữa các nhóm dân tộc: khi dân 20%, ở dân số người Hán Trung Quốc, là 15% ở người Thái Lan, khoảng 12% trong dân số Hàn Quốc và 1-2% ở những người có nguồn gốc Nhật Bản và châu Âu.
Việc sàng lọc gen HLA-B*5801 nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị bằng allopurinol ở các bệnh nhân, chẳng có là gì gen này cao, đặc biệt ở những bệnh nhân này. Trong trường hợp không có sẵn gen HLA-B*5801 ở bệnh nhân có gốc Hán Trung Quốc, Thái Lan hoặc Hàn Quốc, nên cân nhắc kỹ giữa lợi ích và nguy cơ có thể xảy ra trước khi bắt đầu điều trị. Việc sàng lọc kiểu gen chưa được xác định ở các nhóm bệnh nhân khác.
Nếu bệnh nhân đã được biết mang kiểu gen HLA-B*5801 (đặc biệt là ở những người có gốc Hán Trung Quốc, Thái Lan hoặc Hàn Quốc), không nên sử dụng Allopurinol trừ khi không có các lựa chọn phù hợp khác và những lợi ích của việc điều trị là vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra. Cần cảnh giác hơn đối với các dấu hiệu của phản ứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và bệnh nhân cần được thông báo về sự cần thiết phải ngừng điều trị ngay lập tức khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên.
SJS/TEN vẫn có thể xảy ra ở những bệnh nhân âm tính với HLA-B*5801 bất kể nguồn gốc sắc tộc của họ.
***Suy thận mạn tính:***
Bệnh nhân suy thận mạn tính và sử dụng các thuốc lợi tiểu, đặc biệt là các thiazid có thể tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng quá mẫn bao gồm SJS/TEN do sử dụng allopurinol.
Cần cảnh giác hơn đối với các dấu hiệu của phản ứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và bệnh nhân cần được thông báo về sự cần thiết phải ngừng điều trị ngay lập tức và xuất hiện các triệu chứng đầu tiên (xem mục *"Tác dụng không mong muốn của thuốc"*).
***Suy gan hoặc thận:***
Cần giảm liều cho bệnh nhân suy gan hoặc suy thận (xem mục *"Liều dùng và cách dùng"*). Bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim, chẳng hạn đang dùng các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển angiotensin, có thể có suy giảm chức năng thận và cần sử dụng allopurinol một cách thận trọng ở những bệnh nhân này.
***Tăng urê máu không có triệu chứng:***
Tăng urê máu không có triệu chứng thường không được coi là một chỉ định cho sử dụng Milurit. Điều chỉnh lượng nước uống vào và chế độ ăn cũng về kiểm soát các nguyên nhân tiềm ẩn có thể giải quyết được tình trạng.
***Các cơn gút cấp:***
Không nên bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho đến khi cơn gút cấp tính đã hoàn toàn đi xuống, do thuốc có thể gây xuất hiện các cơn gút cấp tính.
Trong quá đoạn đầu điều trị bằng allopurinol, cùng như với các thuốc tăng acid uric niệu, một cơn cấp viêm khớp do gút có thể xuất hiện. Do đó nên điều trị dự phòng bằng một thuốc chống viêm không steroid thích hợp hoặc colchicine trong 1 tháng đầu tiên. Tham khảo các tài liệu y văn để biết chi tiết về liều lượng thích hợp và các cảnh báo, thận trọng.
Nếu xảy ra cơn gút cấp tính trong khi dùng allopurinol thì phải tiếp tục việc điều trị với liều không đổi và phải điều trị cơn gút cấp với thuốc không viêm không steroid thích hợp.
***Azathioprin hoặc 6-mercaptopurin:***
Không được kê đơn allopurinol cho bệnh nhân đều trị bằng azathioprin hoặc 6-mercaptopurin trừ khi giảm liều xuống 25% liều lượng ban đầu (xem mục *"Tương tác, tương kỵ của thuốc"*).
***Lắng đọng xanthin:***
Trong các điều kiện tăng tốc độ hình thành urat (vì dụ như bệnh ác tính và khi điều trị các bệnh này, hội chứng Lesch-Nyhan) trong một số trường hợp hiếm gặp, nồng độ tuyết đối của xanthin trong nước tiểu có thể tăng đủ gây lắng đọng xanthin ở đường tiết niệu. Có thể giảm nguy cơ này bằng cách uống đủ nước để đạt được sự pha loãng nước tiểu tối ưu.
***Ảnh hưởng tới thận acid uric:***
Tri liệu thích hợp với allopurinol dẫn đến hòa tan một lượng lớn tối acid uric xuống chậu, có thể gây ảnh hưởng đến niệu quản.
Khi điều trị bệnh thận do gút và sỏi acid uric, lượng nước tiểu phải ít nhất là 2 lít mỗi ngày và pH nước tiểu phải ở trong khoảng từ 6.4-6.8.
***Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô:***
Tác dụng của allopurinol trong điều trị bệnh gút là ức chế các enzym xanthin oxidase. Xanthin oxidase có thể tham gia vào việc khử và giải phóng sắt từ ở gan. Một số nghiên cứu trên động vật gặm nhấm đã cho thấy tăng dự trữ sắt ở động vật có sử dụng allopurinol, trong khi điều này không xảy ra ở những con vật khác. Một nghiên cứu trên 28 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy không có sự thay đổi trong dự trữ sắt ở gan khi điều trị bằng allopurinol. Chưa có các nghiên cứu trên người về sự an toàn của việc sử dụng allopurinol cho bệnh nhân nhiễm sắc tố sắt mô. Việc dùng allopurinol cho bệnh nhân hoặc người thân của họ phải được thực hiện một cách thận trọng.
***Rối loạn tuyến giáp:***
Tăng các giá trị TSH (> 9,5 µIU/mL) được quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị dài hạn với allopurinol (5,8%) trong một nghiên cứu mở rộng dài hạn, nhận mở. Cần thận trọng khi dùng allopurinol ở bệnh nhân có thay đổi chức năng tuyến giáp.

**Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:**
***Phụ nữ có thai:***
Chưa có đủ bằng chứng về an toàn của allopurinol khi dùng trong thai kỳ, mặc dù nó đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm mà không gây hậu quả xấu rõ ràng (xem mục *"Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng"*).
Chỉ sử dụng viên nén Milurit trong thai kỳ khi không có thuốc thay thế an toàn hơn và khi bản thân bệnh mang nguy cơ cho mẹ hoặc thai nhi.
***Phụ nữ cho con bú:***
Allopurinol và chất chuyển hóa của nó oxipurinol được tiết vào sữa mẹ. Không khuyến cáo sử dụng allopurinol cho phụ nữ đang cho con bú.
Nồng độ allopurinol 1,4 mg/lít và oxipurinol 52,7 mg/lít đã được tìm thấy trong sữa người mẹ dùng allopurinol 300 mg/ngày. Chưa quan sát thấy ảnh hưởng của allopurinol hoặc chất chuyển hóa của nó đối với trẻ bú sữa mẹ.

**Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe và vận hành máy móc:**
Phản ứng bất lợi ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc (như buồn ngủ, chóng mặt và mất điều hòa) đã được báo cáo với rất ít các bệnh nhân dùng allopurinol. Bệnh nhân dùng viên nén Milurit không nên lái xe hoặc vận hành máy móc cho đến khi chắc chắn là allopurinol không gây ảnh hưởng bất lợi đến việc thực hiện các hoạt động này.

**Tương tác, tương kỵ của thuốc:**
***Tương tác thuốc:***
*6-mercaptopurin và azathioprin*
Azathioprin được chuyển hóa thành 6-mercaptopurin là chất được biết hoạt tính tác dụng của xanthin oxidase. Khi 6-mercaptopurin hoặc azathioprin được sử dụng đồng thời với allopurinol, chỉ nên dùng một phần tư liều thông thường của 6-mercaptopurin hoặc azathioprin và tại ức chế xanthin oxidase sẽ kéo dài thời gian tác dụng của các thuốc này. Nếu độ trong huyết thanh của các thuốc này có thể tăng đến mức gây độc nếu không giảm liều.
*Vidarabin (Adenin arabinosid)*
Bằng chứng cho thấy thời gian bán thải của vidarabin tăng lên khi có mặt của allopurinol. Khi sử dụng đồng thời hai thuốc này cần thận trọng lưu để phát hiện sự tăng cường độc tính.
*Các salicylat và các thuốc tăng acid uric niệu:*
Oxipurinol, chất chuyển hóa chính của allopurinol và có hoạt tính, được đào thải qua thận với cách tương tự như urat. Do đó, các thuốc có tác dụng tăng acid uric niệu như probenecid hoặc liều lượng lớn salicylat có thể thúc đẩy sự bài tiết của oxipurinol. Điều này có thể làm giảm tác dụng điều trị của allopurinol, nhưng mức độ cần phải được đánh giá trong từng trường hợp.
*Chlorpropamid*
Nếu allopurinol được sử dụng đồng thời với chlorpropamid khi chức năng thận suy giảm, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết kéo dài vì allopurinol và chlorpropamid có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận.
*Các thuốc chống đông máu coumarin:*
Đã có báo cáo về tăng tác dụng của warfarin và các thuốc chống đông máu coumarin khác khi sử dụng đồng thời với allopurinol, do đó tất cả các bệnh nhân kê dùng thuốc chống đông máu phải được theo dõi cẩn thận.
*Phenytoin:*
Allopurinol có thể ức chế quá trình oxy hóa tại gan của phenytoin nhưng ảnh hưởng lâm sàng chưa được xác định.
*Theophyllin:*
Theo các kết quả nghiên cứu, allopurinol ức chế chuyển hóa của theophyllin. Cơ chế của sự tương tác có thể được giải thích là do xanthin oxidase tham gia chuyển hóa của theophyllin trong cơ thể người. Cần theo dõi nồng độ theophyllin ở bệnh nhân bắt đầu điều trị hoặc tăng liều allopurinol.
*Ampicillin/ Amoxicillin:*
Sự gia tăng tần suất phát ban da đã được báo cáo ở các bệnh nhân sử dụng ampicillin hoặc amoxicillin đồng thời với allopurinol so với những bệnh nhân không dùng cả hai thuốc. Nguyên nhân của ảnh hưởng này chưa được xác định. Tuy nhiên, có khuyến cáo rằng ở những bệnh nhân đang dùng allopurinol, nên dùng một thuốc thay thế cho ampicillin hoặc amoxicillin nếu có.

*Các thuốc gây ức chế tủy xương (azathioprine, mercaptopurine), thiazides, furosemide/thiazide, allopurinol, probenecid, hoặc rasburicase:*
Khi sử dụng allopurinol cùng với các thuốc gây ức chế tủy xương (azathioprine, mercaptopurine), thiazides, furosemide/thiazide, allopurinol, probenecid, hoặc rasburicase, nên cân nhắc tăng cường theo dõi công thức máu.
Vì vậy, cần dựa vào chỉ định lâm sàng để điều chỉnh liều.
Tăng cả chỉ số xương tủy (azathioprine/mercaptopurine) và các thuốc gây độc tế bào khác đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhận allopurinol cùng thuốc lợi tiểu thiazide, thuốc lợi tiểu quai và suy thận. Vì vậy, khi dùng đồng thời allopurinol với các thuốc này, nên theo dõi công thức máu.
Tăng cường tác dụng ức chế tủy xương của các thuốc gây độc tế bào khác (azathioprine/mercaptopurine), thiazides, furosemide/thiazide và hoặc rasburicase.
*Allopurinol không làm tăng tác dụng của các thuốc gây độc tế bào khác*
*Warfarin (warfarin):*
Nếu sử dụng đồng thời với Allopurinol hydrochloride, hiệu quả của allopurinol có thể bị giảm 8. Nên dùng 2 thuốc cách nhau ít nhất 3 giờ.
*Cyclosporin:*
**Các báo cáo cho thấy nồng độ của cyclosporin trong huyết tương có thể tăng lên trong thời gian điều trị đồng thời với allopurinol. Cần xem xét giảm khả năng tăng độc tính của cyclosporin nếu các loại thuốc này được sử dụng đồng thời.**
*Didanosin:*
Ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân HIV dùng didanosin, các giá trị Cmax và AUC của didanosin tăng gần gấp đôi khi sử dụng đồng thời với allopurinol (300 mg mỗi ngày) mà không ảnh hưởng đến thời gian bán thải. Khuyến cáo không sử dụng đồng thời 2 thuốc này. Nếu không tránh được việc sử dụng đồng thời, cần giảm liều của didanosin và theo dõi chặt chẽ bệnh nhân.
*Các thuốc ức chế ACE*
Sử dụng đồng thời với allopurinol làm tăng nguy cơ gây giảm bạch cầu, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận. Do đó cần thận trọng.
Tăng nguy cơ quá mẫn cảm đã được báo cáo khi dùng allopurinol đồng thời với thuốc ức chế ACE, đặc biệt khi bệnh nhân suy thận.
Dùng đồng thời allopurinol và captopril có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các phản ứng trên da, đặc biệt trong trường hợp suy thận mạn tính.
*Các thuốc ức chế:*
Đã có báo cáo tương tác giữa allopurinol và furosemid làm tăng nồng độ urat và oxipurinol trong huyết tương.
**Tăng nguy cơ quá mẫn cảm đã được báo cáo khi dùng allopurinol với thuốc lợi tiểu, điển hình là các thiazid, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.**
***Tính tương kỵ:***
Không áp dụng.

**Tác dụng không mong muốn của thuốc:**
Dữ liệu allopurinol không có tài liệu lâm sàng mới cập nhật có thể được sử dụng để hỗ trợ cho việc xác định tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn. Tần suất xảy ra tác dụng không mong muốn có thể thay đổi phụ thuộc vào liều và khi được sử dụng kết hợp với các thuốc khác.
Các loại tần suất cho các phản ứng có hại của thuốc dưới đây là ước tính, đối với hầu hết các phản ứng, dữ liệu phù hợp cho việc tính toán tỷ lệ xảy ra là không có sẵn. Các phản ứng có hại của thuốc được xác định qua giám sát hậu mãi được coi là hiếm hoặc rất hiếm.
Các quy ước sau đây được sử dụng để phân loại tần suất:
Rất thường gặp (≥ 1/10);
Thường gặp (≥ 1/100 đến <1/10);
Ít gặp (≥ 1/1.000 đến <1/100);
Hiếm gặp (≥ 1/10.000 đến <1 / 1.000);
Rất hiếm gặp (< 1/10.000);
Chưa biết (tần suất không thể ước lượng được từ dữ liệu hiện có).
Các tác dụng không mong muốn gây nên bởi allopurinol là hiếm trong tổng số bệnh nhân được điều trị và chủ yếu ở mức độ nhẹ. Tần suất này cao hơn khi có rối loạn chức năng thận và/hoặc gan.

**Bảng 1: Các tác dụng không mong muốn**

| *Phân loại hệ cơ quan* | *Tần suất* | *Tác dụng không mong muốn* |
|---|---|---|
| Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng | Rất hiếm gặp | Mụn nhọt |
| Rối loạn máu và hệ bạch huyết | Rất hiếm gặp | mất bạch cầu hạt[1], **thiếu máu bất sản[1]**, giảm tiểu cầu[1] tăng bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin và bất sản nguyên hồng cầu |
| Rối loạn hệ miễn dịch | Ít gặp | phản ứng quá mẫn[2] |
| | Rất hiếm gặp | u lymphô tế bào T nguyên bào mạch.[3] |
| Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng | Rất hiếm gặp | đái tháo đường, tăng mỡ máu |
| Rối loạn tâm thần | Rất hiếm gặp | trầm cảm |
| Rối loạn hệ thần kinh | Hiếm gặp | hôn mê, liệt, **rối điều hòa**, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, buồn ngủ, đau đầu, giảm vị giác |
| Rối loạn mắt | Rất hiếm gặp | đục thủy tinh thể, giảm thị lực, **bệnh đểm vàng** |
| Rối loạn tai và mê đạo | Rất hiếm gặp | chóng mặt |
| Rối loạn tim | Rất hiếm gặp | đau thần ngực, nhịp tim chậm |
| Rối loạn mạch | Rất hiếm gặp | tăng huyết áp |
| Rối loạn tiêu hóa | Ít gặp | nôn[4], buồn nôn[4], tiêu chảy |
| | Rất hiếm gặp | nôn ra máu, **phân có mỡ**, viêm miệng, thay đổi thói quen đại tiện |
| | Chưa biết tần suất | đau bụng |
| Rối loạn gan mật | Ít gặp | **bất thường xét nghiệm chức năng gan**[5] |
| | Hiếm gặp | viêm gan (bao gồm hoại tử gan và viêm gan u hạt)[6] |
| Rối loạn da và mô dưới da | Thường gặp | **phát ban** |
| | Hiếm gặp | hội chứng Stevens-Johnson /hoại tử biểu bì nhiễm độc[7] |
| | Rất hiếm gặp | **phù mạch[7]**, phát ban, rụng tóc, đổi màu tóc |
| Rối loạn cơ xương và mô liên kết | Rất hiếm gặp | đau cơ |
| Rối loạn thận và tiết niệu | Hiếm gặp | sỏi niệu |
| | Rất hiếm gặp | đái ra máu, **tăng ure huyết** |
| Rối loạn vú và hệ sinh sản | Rất hiếm gặp | vô sinh nam, rối loạn chức năng cương dương, chứng to vú ở đàn ông |
| Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc | Rất hiếm gặp | **phù nề**, khó chịu, suy nhược, sốt |
| Các kết quả xét nghiệm | Thường gặp | **tăng hormon kích thích tuyến giáp**[8] |

1 Các báo cáo rất hiếm gặp đã được ghi nhận giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt và thiếu máu bất sản, đặc biệt ở những người bị suy giảm chức năng thận và/ hoặc chức năng gan, cần phải đặc biệt thận trọng ở nhóm bệnh nhân này (xem mục *"Liều dùng và cách dùng"* và mục *"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).
2 Các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, bao gồm cả những phản ứng có mọc đỏ, sốt, sưng hạch, đau khớp và/ hoặc tăng bạch cầu ưa eosin bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) hiếm khi xảy ra (xem mục *Rối loạn da và mô dưới da*). Viêm mạch có kèm nổi ban nhiều cách khác có thể được biểu hiện dưới những cách khác nhau bao gồm viêm gan, suy thận, viêm đường ngất (đặc trưng với xanthin và là hiếm khi có giải). Rất hiếm khi tắc phản vệ cấp tính xảy ra. Nếu các phản ứng này xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào, cần ngừng sử dụng Milurit ngay lập tức và vĩnh viễn.
Một số loại quá mẫn có tăng mức (được gọi là hội chứng quá mẫn hoặc DRESS) với biểu hiện sốt, phát ban, viêm mạch máu, sưng hạch, u bạch huyết gia, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ưa eosin, gan-cách tử, bất thường xét nghiệm chức năng gan và hội chứng biểu mất (mỹ) (phá hủy và biến mất của các ống dẫn mật trong gan) xảy ra với sự kết hợp khác nhau. Các cơ quan khác cũng bị ảnh hưởng (như gan, phổi, thận, tuyến tụy, cơ tim, và đại tràng). Nếu các phản ứng này xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào, cần ngừng sử dụng Milurit ngay lập tức và vĩnh viễn.
Không nên sử dụng lại Milurit ở bệnh nhân có hội chứng quá mẫn và SJS/ TEN. Các corticosteroid có thể hữu ích trong điều trị các phản ứng quá mẫn trên da.
Khi phản ứng quá mẫn xảy ra, thường xảy ra tổn loạn thận và/ hoặc gan, đặc biệt khi gây tử vong (xem mục *"Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc"*).
3 U lymphô tế bào T nguyên bào mạch đã được mô tả rất hiếm khi xảy ra khi sau sinh thiết một hạch bạch huyết sống quá. Nó hồi phục khi ngừng allopurinol.
4 Trong các nghiên cứu lâm sàng loại điều buồn nôn và nôn đã được báo cáo.
Các báo cáo sau đây cho thấy phản ứng này không phải là một vấn đề quan trọng và có thể xảy ra được bằng cách uống allopurinol sau bữa ăn.
5 Một loạt chức năng gan đã được báo cáo không có bằng chứng về của quá nhẹo nào chung.
6 Các phản ứng gan đa là những phản ứng gây biến nhất và có thể xảy ra bất kỳ thời gian nào trong quá trình điều trị. Các phản ứng này có thể là ngắn, đảo ẩn, đôi khi có xảy hoặc bùng xuất huyết và hoàn toàn có các phản ứng đa có thể thấy hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (SJS/TEN). Ngoài có các chất đến với SJS và TEN, hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác xảy ra trong những tuần đầu điều trị. Quản được với và ngoại ngay lập tức khi thấy ký hoặc nghi ngờ và mang lại khi quá trình nhỏ trong, viêm xơ tự các phản ứng này. Ngoài ra dùng Milurit ngay lập tức nếu xảy ra các phản ứng này. Nếu các phản ứng trên đã là thực sau khi bắt phục có thể thử dùng lại allopurinol với một liều nhỏ
(ví dụ 50 mg/ ngày) và tăng dần tăng liều lên. Gen HLA-B*5801 đã được chứng minh có liên quan với nguy cơ phát triển hội chứng quá mẫn cảm với allopurinol và SJS/TEN. Nếu việc sử xảy ra phản ứng trên đã cần ngừng sử dụng allopurinol vĩnh viễn và có thể xảy ra phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hơn (xem *Rối loạn hệ miễn dịch*). Nếu không loại trừ được SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác, KHÔNG sử dụng lại allopurinol vì có thể gây phản ứng nặng hoặc thậm chí gây tử vong. Chẩn đoán làm sáng của SJS/TEN viên là cơ sở để ra quyết định. Nếu các phản ứng này xảy ra vào bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị, cần ngừng sử dụng allopurinol ngay lập tức và vĩnh viễn.
7 Phụ mạch đã được báo cáo xảy ra có hoặc không có dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn nói chung.
8 Sốt đã được báo cáo xảy ra có hoặc không có dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn nói chung (xem *Rối loạn hệ miễn dịch*).
9 Tăng hormon kích thích tuyến giáp (TSH) trong các nghiên cứu lâm sàng không cho thấy bất kỳ tác động đến nồng độ T4 tự do hoặc nồng độ TSH cần lâm sàng cho thấy thiếu năng tuyến giáp.

**Quá liều và cách xử trí:**
Đã có báo cáo uống liều đến 22,5 g allopurinol mà không xảy ra tác dụng có hại.
***Triệu chứng:***
Triệu chứng và dấu hiệu bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chứng mất đã được báo cáo ở bệnh nhân uống 20 g allopurinol. Bệnh nhân hồi phục sau khi áp dụng các biện pháp điều trị hỗ trợ nói chung.
Hiệu ứng tăng khi allopurinol có thể dẫn đến sự ức chế đáng kể hoạt động của xanthin oxidase, thường không gây tác dụng bất lợi trừ khi ảnh hưởng của thuốc sử dụng đồng thời, đặc biệt là 6-mercaptopurin và/hoặc azathioprin.
***Xử trí:***
Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu.
Cả thẩm tách máu và thẩm phân phúc mạc đều có thể làm giảm nồng độ oxipurinol trong huyết tương, nhưng không có kinh nghiệm về việc sử dụng các kỹ thuật này để điều trị quá liều allopurinol.
Cần đảm bảo đủ lượng nước để duy trì lượng nước tiểu ổn định.
Nên kiểm tra nồng độ axit uric và điều chỉnh liều allopurinol khi cần thiết.

**Đặc tính dược lực học:**
Nhóm dược trị liệu: thuốc ức chế sự tạo thành acid uric.
Mã ATC: M04A A01
***Cơ chế tác động:***
Allopurinol là một thuốc ức chế xanthin oxidase. Allopurinol và chất chuyển hóa chính của nó - oxipurinol - ức chế xanthin oxidase là enzym chuyển hypoxanthin thành xanthin và sau đó thành acid uric. Allopurinol làm giảm nồng độ acid uric cả trong huyết thanh và trong nước tiểu, qua đó giảm nguy cơ lắng đọng các sỏi thể urat trong mô và/hoặc thúc đẩy sự hòa tan của chúng.
Ngoài việc ức chế chuyển hóa purin, allopurinol cũng làm tăng tỷ lệ sử dụng hypoxanthin và xanthin, quá trình sinh tổng hợp purin bị ức chế thông qua ức chế ngược hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase.
Các chất chuyển hóa khác của allopurinol bao gồm allopurinol-riboxid và oxipurinol-7-riboxid.

**Đặc tính dược động học:**
***Hấp thu:***
Sau khi uống, allopurinol được hấp thu nhanh và tích cực từ đường tiêu hóa trên. Các nghiên cứu cho thấy allopurinol có mặt trong máu sau khi uống 30-60 phút. Sinh khả dụng ước tính trong khoảng 67% đến 90%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đường đạt được sau khi uống thuốc khoảng 1,5 giờ nhưng giảm nhanh và không đo được trong máu sau 6 giờ. Nồng độ chất chuyển hóa của nó - oxipurinol- thường đạt được sau khi uống allopurinol 3-5 giờ và duy trì trong thời gian dài hơn.
***Phân bố:***
Allopurinol gắn kết không đáng kể với các protein huyết tương và do đó thay đổi trong gắn kết với protein không làm thay đổi đáng kể đến sự thanh thải của thuốc. Thể tích phân bố biểu kiến của allopurinol là khoảng 1,6 lít/kg cho thấy sự hấp thu tương đối rộng rãi bởi các mô. Nồng độ ở mô của allopurinol chưa được xác định ở người, nhưng dường như allopurinol và oxipurinol có nồng độ cao nhất ở gan và các niêm mạc ruột, nơi xanthin oxidase hoạt động mạnh.
***Chuyển hóa và thải trừ:***
Allopurinol được chuyển hóa thành oxipurinol bởi các enzym xanthin oxidase và aldehyd oxidase. Oxipurinol cũng ức chế xanthin oxidase.
Oxipurinol có tác dụng ức chế xanthin oxidase kém hơn allopurinol, nhưng thời gian bán thải của oxipurinol trong huyết thanh kéo dài hơn nhiều. Vì vậy hiệu quả ức chế xanthin oxidase được duy trì trong khoảng thời gian 24 giờ với một liều hàng ngày duy nhất của allopurinol. Bệnh nhân có chức năng thận bình thường sẽ đến đến tích lũy oxipurinol cho đến khi đạt được nồng độ oxipurinol trong thải ổn định trong huyết tương. Những bệnh nhân này, dùng 300 mg allopurinol mỗi ngày chứng sẽ có nồng độ oxipurinol trong huyết tương 5-10 mg/lít. Các chất chuyển hóa khác của allopurinol bao gồm allopurinol-riboside và oxipurinol-7 riboside.
Khoảng 20% lượng allopurinol uống vào được đào thải qua phân dưới dạng không biến đổi trong vòng 48-72 giờ.
Khoảng 10% liều dùng hàng ngày được thải trừ dưới dạng không biến đổi và khoảng 70% được thải trừ dưới dạng chất chuyển hóa oxipurinol thông qua lọc cầu thận vào nước tiểu.
Oxipurinol được đào thải trong nước tiểu và có một giảm bậc thải đã vì được sử hấp thu ở ống thận. Thời gian bán thải của allopurinol trong huyết tương khoảng 0,5 đến 1,5 giờ. Thời gian bán thải của oxipurinol là 13-30 giờ.
***Dược động học ở bệnh nhân suy thận:***
Thanh thải allopurinol và oxipurinol giảm đáng kể ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn đến tăng nồng độ trong huyết thanh khi điều trị kéo dài. Bệnh nhân suy thận có thanh thải creatinine từ 10 đến 20 ml/phút có nồng độ oxipurinol trong huyết tương khoảng 30 mg/lít sau khi điều trị kéo dài với liều 300 mg allopurinol mỗi ngày. Nồng độ này tương đương với dùng liều 600 mg/ngày ở những người có chức năng thận bình thường. Do đó cần giảm liều Milurit cho bệnh nhân suy thận.
***Dược động học ở người già:***
Dược động học của allopurinol dường như không bị ảnh hưởng bởi tuổi tác trừ khi có sự suy giảm chức năng thận.

**Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:**
***Khả năng gây đột biến:***
Các nghiên cứu đã truyền sử báo cho thấy allopurinol không gây sai lệch nhiễm sắc thể số báo máu người trong *in vitro* ở nồng độ lên đến 100 microgram/ml và trong *in vivo* với liều lên đến 600 mg/ngày trong thời gian trung bình 40 tháng.
Allopurinol không sinh ra các hợp chất nitroso trong *in vitro* hoặc ảnh hưởng đến chuyển hóa sắt trên lymphô trong *in vitro*.
Bằng chứng từ các khảo sát sơ bào học và sinh hóa khác cho thấy allopurinol không gây hại trên ADN ở bất kỳ giai đoạn nào của chu kỳ tế bào và không gây đột biến.
***Khả năng gây ung thư:***
Không có bằng chứng về khả năng gây ung thư ở chuột nhắt sử chuột cống được sử dụng allopurinol đến 2 năm.
***Khả năng gây quái thai:***
Một nghiên cứu ở chuột nhắt dùng liều 50 hoặc 100 mg/kg qua tiêm màng bụng vào ngày 10 hoặc 13 của thai kỳ dẫn đến những bất thường của bào thai, tuy nhiên trong một nghiên cứu tương tự trên chuột cống với liều 120 mg/kg vào ngày 12 của thai kỳ không quan sát thấy bất thường. Các nghiên cứu sau đó dùng liều tạo allopurinol cho chuột nhắt lên đến 100 mg/kg/ngày, chuột cống lên đến 700 mg/kg/ngày và thỏ lên đến 150 mg/kg/ngày trong ngày 6-18 của thai kỳ. Không quan sát thấy tác dụng gây quái thai.
Một nghiên cứu in *vitro* sử dụng các tuyến tuyến thai thực nhi chuột trong môi trường nuôi cấy để xác định độc tính với phôi cho thấy allopurinol không được coi là gây độc cho phôi và không gây đột nhiễm sắc thể.

**Quy cách đóng gói:**
Hộp 1 lọ x 30 viên nén

**Điều kiện bảo quản:**
Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C.

**Hạn dùng:**
60 tháng kể từ ngày sản xuất.
Hạn dùng được in trên vỉ hộp. Không dùng thuốc đã hết hạn.

**Tiêu chuẩn chất lượng:**
Tiêu chuẩn cơ sở

**Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất:**
EGIS PHARMACEUTICALS PRIVATE LIMITED COMPANY
Địa chỉ: 1106 Budapest, Keresztúri út 30-38., Hungary
Nhà máy: 9900 Körmend, Mátyás király út 65., Hungary

EGIS Doc. No: 40883/V