

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛОПУРИНОЛ
(ALLOPURINOL)

Склад:

діюча речовина: алопуринол;

1 таблетка містить алопуринолу (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, з фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при подагрі. Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. Алопуринол. Код АТХ M04A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алопуринол – протиподагричний препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти та її солей в організмі. Препарат має специфічну здатність інгібувати фермент ксантиноксидазу, що бере участь у перетворенні гіпоксантину в ксантин та ксантину в сечову кислоту. Внаслідок цього знижується вміст уратів у сироватці крові, що запобігає їх відкладенню у тканинах та нирках. Алопуринол в організмі перетворюється в оксипуринол (алоксантин), який також перешкоджає утворенню сечової кислоти, але за активністю поступається алопуринолу.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо алопуринол всмоктується швидко та повністю. Практично не абсорбується в шлунку, всмоктування відбувається у дванадцятипалій кишці та у верхній частині тонкого кишечника. У результаті метаболізму утворюється головний фармакологічно активний метаболіт оксипуринол. Максимальні рівні оксипуринолу досягаються через

3-4 години, швидкість утворення залежить від ступеня та швидкості індивідуального пресистемного метаболізму. Алопуринол та оксипуринол практично не зв'язуються з білками крові. Період напіввиведення алопуринолу з плазми крові становить приблизно 40 хвилин, оксипуринолу – 17-21 години. 80 % алопуринолу та оксипуринолу виводяться нирками, 20 % – через кишечник. При нирковій недостатності період напіввиведення оксипуринолу збільшується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дорослих:

- гіперурикемія (з рівнем сечової кислоти в сироватці крові 500 мкмоль/л (8,5 мг/100 мл) та вище, яка не контролюється дієтою);
- захворювання, спричинені підвищенням рівня сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній сечокам'яній хворобі;
- вторинна гіперурикемія різної етіології, в т.ч. при псоріазі;
- первинна та вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі);
- цитотоксична терапія неопластичних та мієлопроліферативних захворювань.

Для дітей:

- уратна нефропатія в результаті лікування лейкемії;
- вторинна гіперурикемія різної етіології;
- вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Нієна (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та вроджений дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до алопуринолу або до інших компонентів препарату;
- тяжкі порушення функції печінки або нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв);
- гострий напад подагри.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти кумаринового типу – посилення ефекту варфарину та інших кумаринів, тому потрібний частіший контроль показників коагуляції, а також можливе зниження дози антикоагулянтів.

Азатіоприн, меркаптопурин – оскільки алопуринол інгібує ксантиноксидазу, метаболізм цих похідних пурину уповільнюється, ефекти пролонгуються, токсичність підвищується, тому їх звичайну дозу слід знизити на 50-75 % (до ¼ звичайної дози).

Відарабін (аденіну арабінозид) – подовжується період напіввиведення останнього з ризиком підвищення його токсичності. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Саліцилати (великі дози), урикозуричні препарати (наприклад, *сульфінпіразон, пробенецид, бензбромарон*) – можливе зниження терапевтичної ефективності алопуринолу через прискорення виведення його основного метаболіту оксипуринолу. Також алопуринол уповільнює виведення пробенециду. Слід скоригувати дози алопуринолу.

Хлорпропамід – при порушенні функції нирок підвищується ризик тривалої гіпоглікемії, оскільки алопуринол та хлорпропамід можуть конкурувати за екскрецію в ниркових каналцях, що може потребувати зниження дози хлорпропаміду.

Фенітоїн – алопуринол може пригнічувати метаболізм фенітоїну в печінці; клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Теофілін, кофеїн – алопуринол у високих дозах пригнічує метаболізм та підвищує плазмову концентрацію теофіліну, кофеїну. Слід на початку лікування алопуринолом або при підвищенні його дози контролювати рівні теофіліну в плазмі крові.

Ампіцилін, амоксицилін – підвищується частота виникнення алергічних реакцій, в т.ч. шкірних висипань у пацієнтів, які отримують одночасно алопуринол, порівняно з пацієнтами, які не отримують таку комбінацію. Тому пацієнтам, які приймають алопуринол, слід застосовувати інші антибіотики.

Циклоспорин – можливе підвищення концентрації циклоспорину в плазмі крові та, відповідно, підвищення його токсичності, особливо нефротоксичності.

Цитостатики (наприклад, *циклофосфамід, доксорубіцин, блеоміцин, прокарбазин, мехлоретамін*) – підвищений ризик мієлосупресії у пацієнтів з неопластичними захворюваннями (крім лейкемії) при застосуванні з алопуринолом, ніж при окремому застосуванні цих лікарських засобів, тому показники крові слід контролювати через короткі інтервали часу. Проте в добре контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували ці цитостатики, не було показано, що алопуринол призводив до збільшення токсичності цитостатиків.

Диданозин – алопуринол підвищує ризик його токсичності; у здорових добровольців і ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували диданозин, $C_{\max}$ диданозину у плазми крові та значення АУК збільшувалися приблизно в два рази при супутній терапії з алопуринолом (300 мг/добу), термінальний період напіввиведення не змінювався. Одночасне застосування цих

препаратів зазвичай не рекомендується. Якщо супутнє застосування є неминучим, може знадобитися зменшення дози дидазину, стан пацієнтів слід ретельно контролювати.

Діуретики, в т.ч. тіазидні, та пов'язані з ними препарати – підвищується ризик розвитку реакцій гіперчутливості, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Повідомлялося про взаємодію між алопуринолом і фуросемідом, що призводила до підвищення концентрації уратів в сироватці крові та оксипуринолу в плазмі крові.

Капекитабін – виробник капекитабіну рекомендує уникати його сумісного застосування з алопуринолом.

Інгібітори АПФ, у т.ч. кантоприл – підвищений ризик розвитку гематотоксичних реакцій, таких як лейкопенія, і реакцій гіперчутливості, в т.ч. шкірних реакцій, особливо при хронічній нирковій недостатності.

Антациди – алопуринол бажано приймати за 3 години до прийому гідроксиду алюмінію.

Особливості застосування.

Гіперчутливість.

Реакції гіперчутливості при застосуванні алопуринолу можуть проявлятися по-різному, в т.ч. макулопапульозним висипом, небезпечними для життя реакціями (синдромом Стівенса-Джонсона (SJS), токсичним епідермальним некролізом (TEN), гіперсенситивним синдромом, відомим як DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами)). Слід НЕГАЙНО припинити застосування алопуринолу при перших проявах шкірних висипань або при будь-яких інших ознаках гіперчутливості (ураження слизових оболонок очей, ротової порожнини або статевих органів, гарячка, лімфаденопатія, ерозії шкіри), щоб запобігти розвитку більш серйозних реакцій гіперчутливості. Якщо в будь-який час впродовж лікування розвивається DRESS-синдром або SJS/TEN, алопуринол слід відмінити НАЗАВЖДИ. Можливе застосування кортикостероїдів для лікування реакцій гіперчутливості.

Найвищий ризик виникнення SJS/TEN спостерігається впродовж перших тижнів лікування.

HLA-B*5801 алель.

У ретроспективних фармакогенетичних дослідженнях випадок-контроль наявність

HLA-B*5801 алелі була ідентифікована як генетичний фактор ризику (генетичний маркер) для алопуринол-асоційованих SJS/TEN (і, можливо, для інших серйозних реакцій гіперчутливості) для китайців хань, тайців, корейців, японців та пацієнтів європейського походження. Частота присутності цього генетичного маркера в різних етнічних групах значно відрізняється (від 20-30 % носіїв алелі серед китайців хань, африканців, індіанців до 12 % у популяції корейців і до 1-2 % у представників європеоїдної раси, японців).

Якщо пацієнт є відомим носієм алелі HLA-B*5801, застосування алопуринолу не слід розпочинати. Якщо немає ніяких інших прийнятних терапевтичних можливостей, питання про призначення алопуринолу може розглядатися тільки тоді, коли очікувана користь від лікування переважає можливі ризики.

Пацієнти з *хронічними порушеннями функції нирок і супутнім застосуванням діуретиків*, зокрема тіазидів, можуть мати підвищений ризик розвитку алопуринол-асоційованих реакцій гіперчутливості, включаючи SJS/TEN.

Необхідна особлива пильність щодо появи ознак DRESS-синдрому або SJS/TEN. Пацієнт повинен бути проінформований про необхідність негайного та остаточного припинення лікування алопуринолом при перших проявах симптомів гіперчутливості.

Слід з особливою обережністю застосовувати алопуринол:

- при порушенні функції нирок та печінки – потрібний постійний нагляд лікаря, дози алопуринолу слід знижувати, враховуючи відповідні рекомендації;
- при раніше встановлених порушеннях гемопоєзу;

- пацієнтам з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю, які отримують інгібітори АПФ та/або діуретики, через можливість супутніх порушень функції нирок.

Безсимптомна гіперурикемія, як правило, не вважається показанням для застосування алопуринолу, оскільки зазвичай достатньо дотримання відповідної дієти та адекватного питного режиму.

Препарат не рекомендується застосовувати при рівні сечової кислоти нижче 500 мкмоль/л (відповідає 8,5 мг/100 мл) при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності тяжкого ураження нирок. Не слід вживати продукти з високим вмістом пуринів (наприклад, субпродукти: нирки, мозок, печінка, серце і язик; м'ясні навари та алкоголь, особливо пиво). При лікуванні алопуринолом необхідно підтримувати діурез на рівні не менше 2 л/добу, при цьому реакція сечі має бути нейтральною або слабколужною, оскільки це запобігає преципітації уратів та утворенню конкрементів. З цією метою алопуринол можна призначати у поєднанні з препаратами, що олужують сечу.

Гострий напад подагри: лікування алопуринолом не слід починати до його повного купірування, оскільки можуть бути спровоковані подальші напади.

На початку лікування алопуринолом, як і іншими урикозуричними препаратами, можливі гострі напади подагри внаслідок мобілізації великої кількості сечової кислоти. Тому бажано впродовж принаймні перших 4 тижнів з метою профілактики нападів подагри одночасно застосовувати нестероїдні протизапальні засоби (крім аспірину або саліцилатів) або колхіцин. Якщо гострий напад подагри виникає у пацієнтів, які вже приймають алопуринол, лікування препаратом слід продовжувати в тій самій дозі, а гострий напад лікувати відповідними протизапальними засобами.

Рівень сечової кислоти у сироватці крові слід перевіряти через регулярні проміжки часу.

Ксантинові депозити: в умовах, коли швидкість утворення уратних формувань значно зростає (наприклад, при радіотерапії або хіміотерапії злоякісних захворювань, при синдромі Леша-Нієна), абсолютна концентрація ксантину в сечі в рідких випадках може суттєво підвищитися та спричинити його відкладення у сечовивідних шляхах. Цей ризик може бути зведений до мінімуму шляхом адекватної гідратації для підтримання достатнього діурезу, для досягнення оптимального розведення сечі та шляхом олужнювання сечі.

Для запобігання гіперурикемії пацієнтам з неопластичними захворюваннями, синдромом Леша-Нієна рекомендується призначати алопуринол до початку радіотерапії або хіміотерапії. В таких випадках слід застосовувати мінімальну ефективну дозу.

Адекватна терапія алопуринолом може спричинити *розчинення великих уратних каменів в нирках* та потрапляння їх у сечовивідні шляхи (ниркова коліка) з можливою їх закупоркою.

Таблетки Алопуринолу містять *лактозу*. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх даних щодо застосування алопуринолу у період вагітності. Оскільки алопуринол впливає на метаболізм пурину, а потенційний ризик для людини невідомий, алопуринол протипоказано застосовувати у період вагітності.

Алопуринол проникає у грудне молоко, тому препарат не слід приймати у період годування груддю. При необхідності застосування препарату грудне вигодовування слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат необхідно утримуватися від керування транспортними засобами або іншими механізмами через можливість виникнення запаморочення або сонливості, атаксії.

Спосіб застосування та дози.

Приймати після їди, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води.

Дорослим та дітям віком від 10 років добову дозу визначати індивідуально залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові. Зазвичай добова доза становить 100-300 мг/добу. Для зменшення ризику побічних реакцій лікування слід починати з прийому 100 мг алопуринолу 1 раз на добу.

За необхідності початкову дозу поступово підвищувати на 100 мг кожні 1-3 тижні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза зазвичай становить 200-600 мг/добу. В окремих випадках дозу препарату можна підвищити до 600-800 мг/добу.

Якщо добова доза перевищує 300 мг, її слід розподілити на 2-4 рівних прийоми.

При підвищенні дози необхідно проводити контроль рівня оксипуринолу в сироватці крові, який не має перевищувати 15 мкг/мл (100 мкмоль).

Максимальна разова доза становить 300 мг, максимальна добова доза – 800 мг.

Дітям віком від 3 до 6 років призначати у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла,

віком від 6 до 10 років – 10 мг/кг маси тіла. Кратність прийому становить 3 рази на добу, максимальна добова доза – 400 мг.

Ниркова недостатність

Лікування слід починати з добової дози 100 мг та підвищувати тільки у випадку недостатньої ефективності препарату. При підборі дози слід керуватися показником кліренсу креатиніну:

Кліренс креатиніну	Добова доза Алопуринолу
Більше 20 мл/хв	Стандартна доза 100-300 мг
10-20 мл/хв	100-200 мг
Менше 10 мл/хв	100 мг або вищі дози з більшими інтервалами між прийомами (через 1-2 або більше днів залежно від стану пацієнта та функціональної здатності нирок)

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, після кожного сеансу гемодіалізу (2-3 рази на тиждень) слід застосовувати 300-400 мг Алопуринолу.

Для профілактики гіперурикемії при цитотоксичній терапії неопластичних та мієлопроліферативних захворювань Алопуринол призначати по 400 мг/добу. Препарат слід приймати за 2-3 дні до початку або одночасно з антибластомною терапією та продовжувати прийом впродовж кількох днів після закінчення специфічного лікування.

Важливо забезпечити адекватну гідратацію для підтримки оптимального діурезу та олужнювати сечу для збільшення розчинності уратів у сечі.

Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання.

Пацієнти літнього віку

За відсутності конкретних даних слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

При порушенні функції печінки дозу препарату слід зменшувати до мінімальної ефективної.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям віком до 3 років.

Передозування.

Повідомлялося про прийом 22,5 г алопуринолу без подальших негативних реакцій. Після прийому 20 г алопуринолу в іншого пацієнта спостерігалися такі симптоми як нудота, блювання, діарея і запаморочення. Після тривалого прийому 200-400 мг алопуринолу на добу пацієнтами з порушеннями функції нирок описані тяжкі симптоми інтоксикації (шкірні реакції, гарячка, гепатит, еозинофілія і загострення ниркової недостатності).

Абсорбція великої кількості алопуринолу може призводити до значного пригнічення активності ксантиноксидази, що не повинно спричиняти ніяких небажаних ефектів. Проте у випадку одночасного застосування з аденіном арабінозидом, 6-меркаптопурином або азатіоприном підвищується токсичність цих препаратів і прийом алопуринолу супроводжується значною побічною дією.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість, абдомінальний біль. В окремих випадках – ниркова недостатність, гепатит.

Лікування: симптоматичне, слід застосовувати підтримуючі заходи. Адекватна гідратація для підтримання оптимального діурезу сприяє екскреції алопуринолу та його метаболітів. За необхідності – гемодіаліз. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями алопуринолу є шкірні висипи. Частота побічних реакцій зростає при порушенні функції нирок та/або печінки.

Частота розвитку побічних реакцій може залежати від захворювання, від отриманої дози, а також від взаємодії з іншими лікарськими засобами.

На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри через мобілізацію сечової кислоти з подагричних вузликів та інших депо.

Система крові та лімфатична система (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або печінки).

- Тяжке ушкодження кісткового мозку (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія);
- лейкопенія, лейкоцитоз, гранулоцитоз, еозинофілія, гемолітична анемія, порушення згортання крові. Повідомлялося про випадок гострої істинної еритроцитарної аплазії, пов'язаної з терапією алопуринолом.

Імунна система.

- Реакції гіперчутливості, у т.ч. шкірні реакції;
- лімфаденопатія, в т.ч. ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома (зазвичай оборотна при відміні препарату); анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок;
- артралгія.

Серйозні генералізовані реакції гіперчутливості, у тому числі шкірні реакції, асоційовані з ексфоціацією, гарячкою, лімфаденопатією, артралгією та/або еозинофілією виникають рідко. Асоційовані з реакціями гіперчутливості васкуліти і реакція тканин можуть мати різні прояви, в т.ч. гепатити, ушкодження нирок (інтерстиціальний нефрит) і дуже рідко – судоми. Ці реакції можуть виникнути в будь-який момент лікування, при їх виникненні алопуринол слід негайно відмінити.

Повідомлялося про розвиток гіперсенситивного синдрому уповільненого типу (DRESS-синдрому) з гарячкою, висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепато-спленомегалією, абнормальними тестами функції печінки та синдромом зникнення жовчних шляхів (руйнування і зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що відбуваються в різних комбінаціях. Інші органи також можуть бути ушкоджені (наприклад, печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка). При виникненні таких реакцій (це може трапитися в будь-який час впродовж лікування) застосування алопуринолу слід скасувати негайно і назавжди.

Факторами ризику серйозних генералізованих реакцій гіперчутливості є супутня діуретична терапія, ниркова недостатність, носійство HLA-B*5801 гена.

Шкіра та підшкірна клітковина.

- Свербіж; висип, у т.ч. висівкоподібний, пурпуроподібний, макулопапульозний;
- ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз;

- ангіоедема (може виникати з/без симптомів генералізованої реакції гіперчутливості), фіксована медикаментозна еритема, алопеція, знебарвлення/зміна кольору волосся;
- шкірні реакції, асоційовані з еозинофілією, кропив'янка.

Шкірні реакції є найбільш поширеними реакціями і можуть виникнути в будь-який період лікування, при їх виникненні прийом алопуринолу слід негайно припинити. Після зменшення симптомів можна призначати препарат у низьких дозах (наприклад, 50 мг/добу), за необхідності поступово підвищуючи дозу. При рецидиві шкірного висипу прийом препарату слід припинити *назавжди*, оскільки можуть розвинутися тяжкі генералізовані реакції гіперчутливості.

Інфекції та інвазії.

- Фурункульоз.

Метаболічні порушення.

- Цукровий діабет, гіперліпідемія;
- на початку лікування можливі реактивні напади подагри.

Психічні порушення.

- Депресія.

Нервова система.

- Головний біль, атаксія, кома, нейропатії, судоми, периферичні неврити, парестезії, паралічі, сонливість, спотворення смакових відчуттів;
- запаморочення.

Органи зору.

- Катаракта (особливо у пацієнтів літнього віку, при тривалому застосуванні високих доз), макулопатія, порушення зору.

Органи слуху та вестибулярний апарат.

- Вертиго.

Серцево-судинна система.

- Стенокардія, брадикардія, артеріальна гіпертензія;
- васкуліти.

Травний тракт.

- Нудота, блювання (можна уникнути, приймаючи алопуринол після їжі);
- зміна ритму дефекації, стоматит, стеаторея, гематемезис;
- діарея, абдомінальний біль.

Гепатобіліарна система.

- Безсимптомне підвищення показників печінкових функціональних тестів;
- гепатит (включаючи гепатонекроз та гранулематозний гепатит), гострий холангіт.

Дисфункція печінки (зазвичай оборотна при відміні препарату) може виникати без явних ознак генералізованих реакцій гіперчутливості.

Сечовидільна система.

- Інтерстиціальний нефрит, гематурія, уремія;
- нефролітіаз.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз.

- Гінекомастія, імпотенція, чоловіче безпліддя;
- нічна поліуція.

Загальні порушення.

- Астенія, гарячка, відчуття нездужання, набряки, міопатія/міалгія, ксантинові відкладення у тканинах, у тому числі в м'язах.

Гарячка може виникати з/без симптомів генералізованих реакцій гіперчутливості.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Товариство з обмеженою відповідальністю «АГРОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпінь, вул. Центральна, 113-А.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АЛЛОПУРИНОЛ
(ALLOPURINOL)

Состав:

действующее вещество: аллопуринол;

1 таблетка содержит аллопуринола (в пересчете на 100 % сухое вещество) – 100 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, гипромеллоза, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, белого или почти белого цвета, с плоской поверхностью, с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа. Средства, применяемые при подагре. Препараты, угнетающие образование мочевой кислоты. Аллопуринол. Код АТХ M04A A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Аллопуринол – противоподагрический препарат, угнетающий синтез мочевой кислоты и ее солей в организме. Препарат обладает специфической способностью ингибировать фермент ксантиноксидазу, участвующий в превращении гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту. Вследствие этого понижается содержание уратов в сыворотке крови, что предотвращает их отложение в тканях и почках.

Аллопуринол в организме превращается в оксипуринол (аллоксантин), который также препятствует образованию мочевой кислоты, но по активности уступает аллопуринолу.

Фармакокинетика.

После приема внутрь аллопуринол всасывается быстро и полностью. Практически не абсорбируется в желудке, всасывание происходит в двенадцатиперстной кишке и в верхней части тонкого кишечника. В результате метаболизма образуется главный фармакологически активный метаболит оксипуринол. Максимальные уровни оксипуринола достигаются через 3-4 часа, скорость образования зависит от степени и скорости индивидуального пресистемного метаболизма. Аллопуринол и оксипуринол практически не связываются с белками крови. Период полувыведения аллопуринола из плазмы крови составляет около 40 минут, оксипуринола – 17-21 часа. 80 % аллопуринола и оксипуринола выводятся почками, 20 % – через кишечник. При почечной недостаточности период полувыведения оксипуринола увеличивается.

Клинические характеристики.

Показания.

Для взрослых:

- гиперурикемия (с уровнем мочевой кислоты в сыворотке крови 500 мкмоль/л (8,5 мг/100 мл) и выше, которая не контролируется диетой);
- заболевания, вызванные повышением уровня мочевой кислоты в крови, особенно при подагре, уратной нефропатии и уратной мочекаменной болезни;
- вторичная гиперурикемия различной этиологии, в т.ч. при псориазе;
- первичная и вторичная гиперурикемия при различных гемобластозах (остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, лимфосаркоме);

- цитотоксическая терапия неопластических и миелопролиферативных заболеваний.

Для детей:

- уратная нефропатия в результате лечения лейкемии;
- вторичная гиперурикемия различной этиологии;
- врожденная ферментативная недостаточность, в частности синдром Леша-Ниена (частичный или полный дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и врожденный дефицит аденин-фосфорибозилтрансферазы.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к аллопуринолу или к другим компонентам препарата;
- тяжелые нарушения функций печени или почек (клиренс креатинина менее 2 мл/мин);
- острый приступ подагры.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Антикоагулянты кумаринового типа – усиление эффекта варфарина и других кумаринов, поэтому требуется более частый контроль показателей коагуляции, а также возможно снижение дозы антикоагулянтов.

Азатиоприн, меркаптопурин – поскольку аллопуринол ингибирует ксантиноксидазу, метаболизм этих производных пурина замедляется, эффекты пролонгируются, токсичность повышается, поэтому их обычную дозу следует снизить на 50-75 % (до ¼ обычной дозы).

Видарабин (аденина арабинозид) – удлиняется период полувыведения последнего с риском повышения его токсичности. Эту комбинацию следует применять с осторожностью.

Салицилаты (большие дозы), урикозурические препараты (например, сульфинпиразон, пробенецид, бензбромарон) – возможно снижение терапевтической эффективности аллопуринола из-за ускорения выведения его основного метаболита оксипуринола. Также аллопуринол замедляет выведение пробенецида. Следует скорректировать дозы аллопуринола.

Хлорпропамид – при нарушении функции почек повышается риск длительной гипогликемии, поскольку аллопуринол и хлорпропамид могут конкурировать за экскрецию в почечных канальцах, что может потребовать снижения дозы хлорпропамида.

Фенитоин – аллопуринол может угнетать метаболизм фенитоина в печени; клиническая значимость этого взаимодействия неизвестна.

Теофиллин, кофеин – аллопуринол в высоких дозах угнетает метаболизм и повышает плазменную концентрацию теофиллина, кофеина. Следует в начале лечения аллопуринолом или при повышении его дозы контролировать уровень теофиллина в плазме крови.

Ампициллин, амоксициллин – повышается частота возникновения аллергических реакций, в т.ч. кожных высыпаний у пациентов, получающих одновременно аллопуринол, по сравнению с пациентами, которые не получают такую комбинацию. Поэтому пациентам, принимающим аллопуринол, следует применять другие антибиотики.

Циклоспорин – возможно повышение концентрации циклоспорина в плазме крови и, соответственно, повышение его токсичности, особенно нефротоксичности.

Цитостатики (например, циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, мехлоретамин) – повышенный риск миелосупрессии у пациентов с неопластическими заболеваниями (кроме лейкемии) при применении с аллопуринолом, чем при отдельном применении этих лекарственных средств, поэтому показатели крови следует контролировать через короткие интервалы времени. Однако в хорошо контролируемых клинических исследованиях у пациентов, получавших эти цитостатики, не было показано, что аллопуринол приводил к увеличению токсичности цитостатиков.

Диданозин – аллопуринол повышает риск его токсичности; у здоровых добровольцев и

ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших диданозин, $C_{\max}$ диданозина в плазме крови

и значение АУК увеличивались примерно в два раза при одновременном применении с аллопуринолом (300 мг/сутки), терминальный период полувыведения не менялся. Одновременное применение этих препаратов обычно не рекомендуется. Если одновременное применение является неизбежным, может потребоваться уменьшение дозы диданозина, состояние пациентов следует тщательно контролировать.

Диуретики, в т.ч. тиазидные, и связанные с ними препараты – повышается риск развития реакций гиперчувствительности, особенно у пациентов с нарушениями функции почек. Сообщалось о взаимодействии между аллопуринолом и фуросемидом, приводящем к повышению концентрации уратов в сыворотке крови и оксипуринола в плазме крови.

Капецитабин – производитель капецитабина рекомендует избегать совместного применения его с аллопуринолом.

Ингибиторы АПФ, в т.ч. каптоприл – повышенный риск развития гематотоксических реакций, таких как лейкопения, и реакций гиперчувствительности, в т.ч. кожных реакций, особенно при хронической почечной недостаточности.

Антациды – аллопуринол желательно принимать за 3 часа до приема гидроксида алюминия.

Особенности применения.

Гиперчувствительность.

Реакции гиперчувствительности при применении аллопуринола могут проявляться по-разному, в т.ч. макулопапулезной сыпью, опасными для жизни реакциями (синдромом Стивенса-Джонсона (SJS), токсическим эпидермальным некролизом (TEN), гиперсенситивным синдромом, известным как DRESS-синдром (медикаментозная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями)). Следует НЕМЕДЛЕННО прекратить применение аллопуринола при первых проявлениях кожной сыпи или при любых других признаках гиперчувствительности (поражение слизистых оболочек глаз, полости рта или половых органов, лихорадка, лимфаденопатия, эрозии кожи), чтобы предотвратить развитие более серьезных реакций гиперчувствительности. Если в любое время в течение лечения развивается DRESS-синдром или SJS/TEN, аллопуринол следует отменить НАВСЕГДА. Возможно применение кортикостероидов для лечения реакций гиперчувствительности.

Самый высокий риск возникновения SJS/TEN наблюдается в течение первых недель лечения.

HLA-B*5801 аллель.

В ретроспективных фармакогенетических исследованиях случай-контроль наличие

HLA-B*5801 аллели было идентифицировано как генетический фактор риска (генетический маркер) для аллопуринол-ассоциированных SJS/TEN (и, возможно, для других серьезных реакций гиперчувствительности) для китайцев хань, тайцев, корейцев, японцев и пациентов европейского происхождения. Частота присутствия этого генетического маркера в различных этнических группах значительно отличается (от 20-30 % носителей аллеля среди китайцев хань, африканцев, индейцев до 12 % в популяции корейцев и до 1-2 % у представителей европеоидной расы, японцев).

Если пациент является известным носителем аллеля HLA-B*5801, применение аллопуринола не следует начинать. Если нет никаких других приемлемых терапевтических возможностей, вопрос о назначении аллопуринола может рассматриваться только тогда, когда ожидаемая польза от лечения превышает возможные риски.

Пациенты с *хроническими нарушениями функции почек и сопутствующим применением диуретиков*, в частности тиазидов, могут иметь повышенный риск развития аллопуринол-ассоциированных реакций гиперчувствительности, включая SJS/TEN.

Необходима особая бдительность в отношении появления признаков DRESS-синдрома или SJS/TEN. Пациент должен быть проинформирован о необходимости немедленного и

окончательного прекращения лечения аллопуринолом при первых проявлениях симптомов гиперчувствительности.

Следует с особой осторожностью применять аллопуринол:

- при нарушении функции почек и печени – необходимо постоянное наблюдение врача, дозы аллопуринола следует снижать, учитывая соответствующие рекомендации;
- при ранее установленных нарушениях гемопоэза;
- пациентам с артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью, получающих ингибиторы АПФ и/или диуретики, из-за возможного сопутствующего нарушения функции почек.

Бессимптомная гиперурикемия, как правило, не считается показанием для применения аллопуринола, поскольку обычно достаточно соблюдения соответствующей диеты и адекватного питьевого режима.

Препарат не рекомендуется применять при уровне мочевой кислоты ниже 500 мкмоль/л (соответствует 8,5 мг/100 мл) при соблюдении рекомендаций по диете и отсутствии тяжелого поражения почек. Не следует употреблять продукты с высоким содержанием пуринов (например, субпродукты: почки, мозг, печень, сердце и язык; мясные навары и алкоголь, особенно пиво).

При лечении аллопуринолом необходимо поддерживать диурез на уровне не менее 2 л/сутки, при этом реакция мочи должна быть нейтральной или слабощелочной, поскольку это предотвращает преципитацию уратов и образование конкрементов. С этой целью аллопуринол можно назначать в сочетании с препаратами, ощелачивающими мочу.

Острый приступ подагры: лечение аллопуринолом не следует начинать до его полного купирования, поскольку могут быть спровоцированы дальнейшие приступы.

В начале лечения аллопуринолом, как и другими урикозурическими препаратами, возможны острые приступы подагры вследствие мобилизации большого количества мочевой кислоты. Поэтому желательно в течение по крайней мере первых 4 недель с целью профилактики приступов подагры одновременно применять нестероидные противовоспалительные средства (кроме аспирина или салицилатов) или колхицин.

Если острый приступ подагры возникает у пациентов, уже принимающих аллопуринол, лечение следует продолжать в той же дозе, а острый приступ лечить соответствующими противовоспалительными средствами.

Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови следует проверять через регулярные промежутки времени.

Ксантиновые депозиты: в условиях, когда скорость образования уратных формирований значительно возрастает (например, при радиотерапии или химиотерапии злокачественных заболеваний, при синдроме Леша-Ниена), абсолютная концентрация ксантина в моче в редких случаях может существенно повыситься и вызвать его отложение в мочевыводящих путях. Этот риск может быть сведен к минимуму путем адекватной гидратации для поддержания достаточного диуреза, для достижения оптимального разведения мочи и путем ощелачивания мочи.

Для предотвращения гиперурикемии пациентам с неопластическими заболеваниями, синдромом Леша-Ниена рекомендуется назначать аллопуринол до начала радиотерапии или химиотерапии. В таких случаях следует применять минимальную эффективную дозу.

Адекватная терапия аллопуринолом может вызвать *растворение крупных уратных камней в почках* и попадание их в мочевыводящие пути (почечная колика) с возможной их закупоркой. Таблетки Аллопуринола содержат *лактозу*. Пациентам с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Нет достаточных данных относительно применения аллопуринола в период беременности. Поскольку аллопуринол влияет на метаболизм пурина, а потенциальный риск для человека неизвестен, аллопуринол противопоказано применять в период беременности.

Аллопуринол проникает в грудное молоко, поэтому препарат не следует принимать в период кормления грудью. При необходимости применения препарата грудное вскармливание следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

До выяснения индивидуальной реакции на препарат необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами из-за возможности возникновения головокружения или сонливости, атаксии.

Способ применения и дозы.

Принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды.

Взрослым и детям старше 10 лет суточную дозу определять индивидуально в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Обычно суточная доза составляет

100-300 мг/сутки. Для уменьшения риска побочных реакций лечение следует начинать с приема 100 мг аллопуринола 1 раз в сутки.

При необходимости начальную дозу постепенно повышать на 100 мг каждые 1-3 недели до получения максимального эффекта. Поддерживающая доза обычно составляет

200-600 мг/сутки. В отдельных случаях дозу препарата можно повысить до 600-800 мг/сутки. Если суточная доза превышает 300 мг, ее следует разделить на 2-4 равных приема.

При повышении дозы необходимо проводить контроль уровня оксипуринола в сыворотке крови, который не должен превышать 15 мкг/мл (100 мкмоль).

Максимальная разовая доза составляет 300 мг, максимальная суточная доза – 800 мг.

Детям с 3 до 6 лет назначать в суточной дозе 5 мг/кг массы тела, *от 6 до 10 лет* – по 10 мг/кг массы тела. Кратность приема составляет 3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 400 мг.

Почечная недостаточность

Лечение следует начинать с суточной дозы 100 мг и повышать только в случае недостаточной эффективности препарата. При подборе дозы следует руководствоваться показателем клиренса креатинина:

<i>Клиренс креатинина</i>	<i>Суточная доза Аллопуринола</i>
Более 20 мл/мин	Стандартная доза 100-300 мг
10-20 мл/мин	100-200 мг
Менее 10 мл/мин	100 мг или более высокие дозы с большими интервалами между приемами (через 1-2 и более дней в зависимости от состояния пациента и функциональной способности почек)

Пациентам, находящимся на гемодиализе, после каждого сеанса гемодиализа (2-3 раза в неделю) следует применять 300-400 мг Аллопуринола.

Для профилактики гиперурикемии при цитотоксической терапии неопластических и миелопролиферативных заболеваний Аллопуринол назначать по 400 мг/сутки. Препарат следует принимать за 2-3 дня до начала или одновременно с антибластной терапией и продолжать прием в течение нескольких дней после окончания специфического лечения.

Важно обеспечить адекватную гидратацию для поддержания оптимального диуреза и ощелачивать мочу для увеличения растворимости уратов в моче.

Продолжительность лечения зависит от течения основного заболевания.

Пациенты пожилого возраста

При отсутствии конкретных данных следует применять минимальные эффективные дозы.

При нарушении функции печени дозу следует снижать до минимальной эффективной.

Дети.

Препарат не применять детям до 3 лет.

Передозировка.

Сообщалось о приеме 22,5 г аллопуринола без последующих негативных реакций. После приема 20 г аллопуринола у другого пациента наблюдались такие симптомы как тошнота, рвота, диарея и головокружение. После длительного приема 200-400 мг аллопуринола в сутки пациентами с нарушениями функции почек описаны тяжелые симптомы интоксикации (кожные реакции, лихорадка, гепатит, эозинофилия и обострения почечной недостаточности). Абсорбция большого количества аллопуринола может приводить к значительному подавлению активности ксантиноксидазы, что не должно вызывать никаких побочных эффектов. Однако в случае одновременного применения с аденином арабинозидом, 6-меркаптопурином или азатиоприном повышается токсичность этих препаратов и прием аллопуринола сопровождается значительным побочным действием.

Симптомы: тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, сонливость, абдоминальная боль. В отдельных случаях – почечная недостаточность, гепатит.

Лечение: симптоматическое, следует применять поддерживающие меры. Адекватная гидратация для поддержания оптимального диуреза способствует экскреции аллопуринола и его метаболитов. При необходимости – гемодиализ. Специфический антидот неизвестен.

Побочные реакции.

Наиболее распространенными побочными реакциями аллопуринола являются кожные высыпания. Частота побочных реакций возрастает при нарушении функции почек и/или печени.

Частота развития побочных реакций может зависеть от заболевания, от полученной дозы, а также от взаимодействия с другими лекарственными средствами.

В начале лечения аллопуринолом могут возникать реактивные приступы подагры из-за мобилизации мочевой кислоты из подагрических узелков и других депо.

Система крови и лимфатическая система (особенно у пациентов с нарушением функции почек и/или печени).

- Тяжелое повреждение костного мозга (тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия);
- лейкопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз, эозинофилия, гемолитическая анемия, нарушение свертываемости крови. Сообщалось о случае острой истинной эритроцитарной аплазии, связанной с терапией аллопуринолом.

Иммунная система.

- Реакции гиперчувствительности, в т.ч. кожные реакции;
- лимфаденопатия, в т.ч. ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома (обычно обратимая при отмене препарата); анафилаксия, в том числе анафилактический шок;
- артралгия.

Серьезные генерализованные реакции гиперчувствительности, в том числе кожные реакции, ассоциированные с эксфолиацией, лихорадкой, лимфаденопатией, артралгией и/или эозинофилией возникают редко. Ассоциированные с реакциями гиперчувствительности васкулиты и реакция тканей могут иметь различные проявления, в т.ч. гепатиты, поражение почек (интерстициальный нефрит) и очень редко – судороги. Эти реакции могут возникнуть в любой момент лечения, при их возникновении аллопуринол следует немедленно отменить.

Сообщалось о развитии гиперсенситивного синдрома замедленного типа (DRESS-синдрома) с лихорадкой, высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепато-спленомегалией, абнормальными тестами функции печени и синдромом исчезновения желчных путей (разрушение и исчезновение внутрипеченочных желчных протоков), происходящих в различных комбинациях. Другие органы также могут быть повреждены (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка). При возникновении таких реакций (это может случиться в любое время в течение лечения) применение аллопуринола следует отменить немедленно и навсегда.

Факторами риска серьезных генерализованных реакций гиперчувствительности являются сопутствующая диуретическая терапия, почечная недостаточность, носительство HLA-B*5801 гена.

Кожа и подкожная клетчатка

- Зуд; сыпь, в т.ч. отрубевидная, пурпуроподобная, макулопапулезная;
- эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз;
- ангиоэдема (может возникать с/без симптомов генерализованной реакции гиперчувствительности), фиксированная медикаментозная эритема, алопеция, обесцвечивание/изменение цвета волос;
- кожные реакции, ассоциированные с эозинофилией, крапивница.

Кожные реакции являются наиболее распространенными реакциями и могут возникнуть в любой период лечения, при их возникновении прием аллопуринола следует немедленно прекратить. После уменьшения симптомов можно назначать препарат в низких дозах (например, 50 мг/сутки), при необходимости постепенно повышая дозу. При рецидиве кожной сыпи прием препарата следует прекратить *навсегда*, поскольку могут развиваться тяжелые генерализованные реакции гиперчувствительности.

Инфекции и инвазии.

- Фурункулез.

Метаболические нарушения.

- Сахарный диабет, гиперлипидемия;
- в начале лечения возможны реактивные приступы подагры.

Психические нарушения.

- Депрессия.

Нервная система.

- Головная боль, атаксия, кома, нейропатии, судороги, периферические невриты, парестезии, параличи, сонливость, искажение вкусовых ощущений;
- головокружение.

Органы зрения.

- Катаракта (особенно у пациентов пожилого возраста, при длительном применении высоких доз), макулопатия, нарушение зрения.

Органы слуха и вестибулярный аппарат

- Вертиго.

Сердечно-сосудистая система.

- Стенокардия, брадикардия, артериальная гипертензия;
- васкулиты.

Пищеварительный тракт.

- Тошнота, рвота (можно избежать, принимая аллопуринол после еды);

- изменение ритма дефекации, стоматит, стеаторея, гематемезис;
- диарея, абдоминальная боль.

Гепатобилиарная система.

- Бессимптомное повышение показателей печеночных функциональных тестов;
- гепатит (включая гепатонекроз и гранулематозный гепатит), острый холангит.

Дисфункция печени (обычно обратимая при отмене препарата) может возникать без явных признаков генерализованных реакций гиперчувствительности.

Мочевыделительная система.

- Интерстициальный нефрит, гематурия, уремия;
- нефролитиаз.

Расстройства репродуктивной системы и молочных желез.

- Гинекомастия, импотенция, мужское бесплодие;
- ночная поллюция.

Общие нарушения.

- Астения, лихорадка, чувство недомогания, отеки, миопатия/миалгия, ксантиновые отложения в тканях, в том числе в мышцах.

Лихорадка может возникать с/без симптомов генерализованных реакций гиперчувствительности.

Срок годности. 5 лет.

Не применять после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в пачке.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Общество с ограниченной ответственностью «АГРОФАРМ».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.

Украина, 08200, Киевская обл., г. Ирпень, ул. Центральная, 113-А.