

## **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 ATХ М04А А01.

## **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.

## **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 підвищеннем 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 міелопроліферативних 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 аденин-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  $\frac{1}{4}$  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 екскрецією в ниркових канальцях, 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 мієlosупресії 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 контролюваних 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 плазмі 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 диданозину, 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.

*Капецитабін* – виробник капецитабіну рекомендує уникати його сумісного застосування з алопуринолом.

*Інгібітори АПФ*, у т.ч. *каптоприл* – 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 негайногого 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 гемопоезу;
- пацієнтам з артеріальною гіpertензією або серцевою недостатністю, які отримують інгібтори 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 олужнюють 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 урикоуричними 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 злюкісних 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.

### **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.

### **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.

### **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:

<b>Кліренс креатиніну</b>	<b>Добова доза Алопуринолу</b>
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 аденином 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. ангіоімуноblastна Т-клітинна лімфома (зазвичай оборотна при відміні препарату); анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок;
- артralгія.

Серйозні генералізовані реакції гіперчутливості, у тому числі шкірні реакції, асоційовані з ексфоліацією, гарячкою, лімфаденопатією, артralгією 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, артralгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатосplenомегалією, аномальними 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/zmіна кольору волосся;
- шкірні реакції, асоційовані з еозинофілією, крапив'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 прийому 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 гепатонекроэтагранулематознийгепатит), 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 полюція.

### 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 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

## **Упаковка**

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

## **Категорія відпуску**

За рецептром.

## **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.

## **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).