Состав

действующее вещество: аллопуринол;

1 таблетка содержит аллопуринола 100 мг или 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза порошкообразная, повидон, макрогол 4000, кросповидон, тальк, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 100 мг - белые круглые, двояковыпуклые таблетки с чертой с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, подавляющие образование мочевой кислоты. Код АТХ М04А А01.

Фармакодинамика

Аллопуринол и его основной метаболит оксипуринол нарушают синтез мочевой кислоты, имеют уростатични свойства, основанные преимущественно на способности подавлять фермент ксантиноксидазы, который катализирует окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты, приводит к уменьшению концентрации мочевой кислоты и способствует растворению уратов.

Фармакокинетика

Аллопуринол быстро всасывается в верхних отделах пищеварительного тракта. После приема внутрь аллопуринол обнаруживается в плазме крови через 30-60 минут. Биодоступность составляет 67-90%.

Максимальная концентрация аллопуринола и его метаболита оксипуринола в плазме крови достигается соответственно через 1,5 часа и через 3-5 часов после приема. Аллопуринол почти не связывается с белками плазмы крови. Объем его распределения составляет примерно 1,3 л / кг.

Аллопуринол быстро (период полувыведения из плазмы составляет 1-2 часа) окисляется через ксантиноксидазы и альдегидоксидазы к оксипуринола, который также является мощным ингибитором ксантиноксидазы, однако период полувыведения метаболита может длиться от 13 до 30 часов. С учетом длительного периода полувыведения оксипуринола в начале терапии может иметь место его постепенное накопление до достижения равновесной концентрации в плазме крови. У пациентов с нормальной функцией почек средняя концентрация оксипуринола в плазме крови обычно составляет 5-10 мг / л после приема однократной дозы 300 мг аллопуринола.

Аллопуринол выводится почками, причем менее 10% выводится в неизмененном виде. Примерно 20% аллопуринола выводится с калом. Оксипуринол выводится с мочой в неизмененном виде после канальцевой реабсорбции.

Нарушение функции почек приводит к удлинению периода полувыведения оксипуринола, поэтому пациентам с почечной недостаточностью необходимо придерживаться рекомендаций по дозировке.

Показания

- Лечение заболеваний, вызванных повышением уровня мочевой кислоты в крови и образованием уратных / оксалатных камней (например, подагра, острая уратная нефропатия и уратная мочекаменная болезнь), а также для лечения злокачественных новообразований, потенциально приводят к обострению всех форм гиперурикемии, а именно при различных гемобластозах (остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, лимфосаркомы), уратной нефропатии, возникшая в результате лечения лейкемии.
- Врожденная ферментативная недостаточность, в частности синдром Леша - Нихана (частичный или полный дефицит гипоксантин-гуанин-

фосфорибозилтрансферазы) или дефицит аденин-фосфорибозилтрансферазы.
- Лечение заболеваний, вызванных недостаточной активностью аденин-фосфорибозилтрансфе-раза и образованием 2,8-дигидроксиаденинових камней в почках.
- Лечение заболеваний, вызванных образованием смешанных кальций-оксалатных камней в почках при гиперурикозурии, которые не контролируются диетой.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аллопуринолу или к любому из компонентов препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

6-меркаптопурин и азатиоприн. При одновременном приеме аллопуринола с 6-меркаптопурином или азатиоприн дозы последних следует снижать до 25%, поскольку метаболизм этих препаратов замедляется в связи с ингибированием ксантиноксидазы, а их эффект пролонгируется.

Видарабин (аденина арабинозид). При одновременном применении аллопуринола с видарабина пролонгируется период полувыведения последнего из плазмы, поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью во избежание возможного усиления токсических эффектов.

Салицилаты и препараты, способствующие выведению мочевой кислоты. Эффективность аллопуринола может снижаться при одновременном применении с препаратами, которые способны выводить мочевую кислоту (сульфинпиразоном, пробенецидом, бензбромароном или салицилатами).

Оксипуринол, основной метаболит аллопуринола, с самостоятельной терапевтической активностью, выводится почками подобно выведение солей мочевой кислоты. Согласно препараты, способствующие выведению мочевой кислоты, такие как пробенецид или салицилаты в больших дозах могут ускорять выведение оксипуринола. Вследствие этого возможно снижение

терапевтической активности аллопуринола, однако значимость этого фактора требует оценки в каждом отдельном случае.

Аллопуринол замедляет выведение *пробенецида*.

Хлорпропамид. При нарушении функции почек, особенно при одновременном применении с аллопуринолом может пролонгироваться гипогликемический эффект хлорпропамида, что требует снижения дозы.

Антикоагулянты (производные кумарина). Может усилиться эффект варфарина и других антикоагулянтов - производных кумарина, поэтому нужен частый контроль коагуляции крови, а также снижение дозы антикоагулянтов.

Фенитоин. Аллопуринол может подавлять метаболизм фенитоина в печени, однако клиническое значение этого взаимодействия не подтверждено.

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

Ампициллин / амоксициллин. При одновременном применении аллопуринола с ампициллином или амоксициллином вероятность возникновения кожных аллергических реакций (сыпь), поэтому пациентам, принимающим аллопуринол, следует применять другие антибиотики.

Цитостатики. При применении аллопуринола с цитостатиками (циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, мехлоретамин) наблюдалось усиленное угнетение функции костного мозга, поэтому у таких пациентов показатели крови следует контролировать через короткие интервалы времени.

Циклоспорин. При применении с аллопуринолом может повышаться концентрация циклоспорина в плазме крови и увеличиваться его токсичность.

Диданозин. Не рекомендуется одновременное применение с аллопуринолом, поскольку наблюдалось почти двойное увеличение Cmax и показателей AUC для диданозина.

Каптоприл. Одновременное применение аллопуринола и каптоприла может повысить риск кожных реакций, особенно при хронических заболеваниях почек.

Диуретики.

Одновременное применение аллопуринола и фуросемида может повысить концентрацию уратов и оксипуринола в плазме крови. Сообщалось о повышенном риске возникновения гиперчувствительности при применении аллопуринола с диуретиками, в частности с тиазидами, особенно при нарушении функции почек.

Ингибиторы АПФ (АПФ).

Сообщалось о повышенном риске возникновения гиперчувствительности при применении аллопуринола с ингибиторами АПФ, особенно при нарушении функции почек.

Гидроксид алюминия.

При одновременном применении с гидроксидом алюминия эффект аллопуринола может ослабляться. Между приемом обоих лекарственных средств следует соблюдать интервал не менее 3 часов.

Особенности применения

При появлении реакций гиперчувствительности (DRESS-синдром), синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, макулопапулезные

экзантему, аллопуринол следует немедленно отменить и не назначать его повторно. Кортикостероиды могут помочь в преодолении кожных реакций гиперчувствительности.

Наличие у пациентов, которые лечатся аллопуринолом, аллели HLA-B * 5801 (генетический маркер) ассоциируется с риском развития аллергических реакций. Частота присутствии этого генетического маркера в различных этнических группах значительно отличается (они есть у 20% представителей основной этнической группы Китая ханьцев, в 8-15% тайцев, у 12% населения Кореи, 1-2% японцев и представителей европеоидной расы). Если известно, что пациент имеет аллель HLA-B * 5801, вопрос о назначении аллопуринола может рассматриваться только тогда, когда ожидаемая польза от лечения превышает возможные риски.

Такие пациенты должны быть проинформированы о необходимости прекращения лечения при появлении первых симптомов синдрома гиперчувствительности.

Аллопуринол не рекомендуется применять, если уровень мочевой кислоты в плазме крови ниже 535 мкмоль / л (9 мг / 100 мл), при соблюдении рекомендаций относительно диеты и отсутствия поражения почек. Не употреблять продукты с высоким содержанием пурина (например, субпродукты: почки, мозг, печень, сердце и язык; мясные навары и алкоголь, особенно пиво).

При возникновении реакций гиперчувствительности (например, экземы) применение аллопуринола следует немедленно прекратить.

При нарушении функции почек и печени или ранее установленных нарушениях гемопоэза нужен особенно тщательный контроль врача. Для пациентов с нарушениями функции почек или печени необходимо учитывать соответствующие рекомендации по доз. Пациентам, страдающим артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью и получающих ингибиторы АПФ или диуретики, следует с особой осторожностью применять аллопуринол.

При лечении подагры и мочекаменной болезни объем выделяемой мочи, должно быть не менее 2 л в сутки.

Для предотвращения повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови или мочи может происходить при радиотерапии или химиотерапии новообразований, а также при синдроме Леша - Нихана, кроме применения аллопуринола следует принимать большое количество жидкости для поддержания достаточного диуреза. Кроме того, для улучшения выведения мочевой кислоты можно делать подщелачивание мочи, что приводит к растворению уратов / мочевой кислоты.

Если уратная нефропатия или другие патологические изменения уже привели к нарушению функции почек, дозу следует откорректировать в соответствии с показателями функции почек.

При наличии приступов острой подагры лечение аллопуринолом не следует начинать до их полного исчезновения. В начале лечения аллопуринолом острые приступы подагры могут усиливаться в результате мобилизации большого количества мочевой кислоты. Поэтому в течение первых 4 недель лечения необходимо одновременное применение анальгетиков или колхицина.

При наличии в почечных лоханках больших камней мочевой кислоты нельзя исключать, что при лечении аллопуринолом часть камней может раствориться и попасть в мочевой пузырь, что может в дальнейшем вызвать закупорку мочеточника.

При длительной терапии аллопуринолом у пациентов (5,8%) наблюдались нарушения функции щитовидной железы, а именно увеличение количества тиреотропного гормона (ТТГ) (> 5,5 μIU / ml). Необходима осторожность при применении аллопуринола пациентам с нарушением функции щитовидной железы.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

До выяснения индивидуальной реакции на аллопуринол необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами из-за возможности возникновения головокружения, сонливости и атаксии.

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 не рекомендуется применять в период беременности.

Аллопуринол проникает в грудное молоко, поэтому препарат не следует принимать *в период кормления грудью.*

Способ применения и дозы

Взрослые. Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Для уменьшения риска возникновения побочных реакций лечение следует начинать с приема 100 мг аллопуринола 1 раз в сутки и повышать дозировку только в случае, если уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается недостаточно.

Рекомендуются следующие режимы дозирования:

- при легких состояниях - от 100 мг до 200 мг в сутки
- при умеренно тяжелых состояниях - от 300 мг до 600 мг в сутки
- при тяжелых состояниях: от 700 мг до 900 мг в сутки.

При расчете дозы препарата на массу тела пациента применять дозы 2-10 мг / кг массы тела в сутки.

Дети. Детям старше 15 лет суточная доза аллопуринола составляет 10-20 мг / кг массы тела. Максимальная суточная доза - 400 мг. Детям редко назначают аллопуринол, за исключением злокачественных состояний (особенно лейкозов) и некоторых ферментных нарушений, таких как синдром Леша - Нихана.

Пациенты пожилого возраста. Из-за отсутствия официальных данных по применению аллопуринола этой категории пациентов рекомендуется использовать низкие терапевтически обоснованные дозы. Следует учитывать возможность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью. Поскольку аллопуринол и его метаболиты выводятся почками, при нарушении их функции возможна передозировка, если доза не была подобрана правильно.

При тяжелом нарушении функции почек максимальная суточная доза составляет 100 мг. Возможно применение однократной дозы 100 мг с интервалом более суток (каждые 2-3 дня).

При необходимости повышения дозы необходимо контролировать сывороточный уровень оксипуринола, не должна превышать 15,2 мкг / мл.

При гемодиализе после каждого сеанса (2-3 раза в неделю) применять 300-400 мг аллопуринола.

Необходимо проводить мониторинг концентрации уратов в сыворотке крови и уровень мочевой кислоты в моче в указанные промежутки времени для корректировки дозы аллопуринола.

Пациенты с нарушением функции печени.

Пациентам с нарушением функции печени следует назначать более низкие дозы. В начале лечения рекомендуется осуществлять периодический контроль показателей функциональных проб печени.

Таблетки по 300 мг не следует назначать этим пациентам за высокого содержания действующего вещества.

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, вместе с большим количеством жидкости.

Продолжительность лечения зависит от течения основного заболевания. С целью предупреждения образования оксалатных и уратных камней и при первичной гиперурикемии и подагре в большинстве случаев необходимо применение длительной терапии. При вторичной гиперурикемии рекомендуется проведение краткосрочного лечения в соответствии с продолжительностью повышения уровня мочевой кислоты.

Дети

Применять детям в возрасте от 15 лет.

Детям редко назначают аллопуринол, за исключением злокачественных состояний (особенно лейкозов) и некоторых ферментных нарушений, таких как синдром Леша - Нихана.

Передозировка

Симптомы. После однократного приема 20 г у одного пациента наблюдались такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея и головокружение. У другого пациента доза 22,5 г аллопуринола не повлекла нежелательных эффектов. После длительного приема 200-400 мг аллопуринола в сутки у пациентов с нарушениями функции почек описаны тяжелые симптомы интоксикации (кожные реакции, лихорадка, гепатит, эозинофилия и обострения почечной недостаточности). При передозировке аллопуринолом существенно подавляется активность ксантиноксидазы, однако только в случае одновременного применения с 6-меркаптопурином и азатиоприн действие препарата сопровождается значительным побочным действием.

При подозрении на *передозировку*, особенно при одновременном приеме 6-меркаптопурину и азатиоприна, можно промыть желудок, вызвать рвоту или принять активированный уголь и фосфат натрия, если после приема препарата прошло не более 1 часа.

Лечение. Терапия симптоматическая. В случае необходимости - гемодиализ. Специфический антидот неизвестен.

Побочные реакции

Оценка побочных эффектов основана на информации об их частоте: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1 / 10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), частота неизвестна (нельзя оценить из доступных данных).

В начале лечения аллопуринолом могут возникать реактивные приступы подагры.

Проявления побочных реакций частые при почечной и / или печеночной недостаточности или при одновременном применении с ампициллином или амоксициллином.

Со стороны крови: редко - тяжелое повреждение костного мозга (тромбоцитопения1, агранулоцитоз1, апластическая анемия1), особенно у пациентов с почечной недостаточностью очень редко - изменения показателей крови (лейкопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз и эозинофилия), истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны иммунной системы: редко - реакции гиперчувствительности замедленного типа2, сопровождающихся лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфома, артралгией, лейкопения, эозинофилия, гепатоспленомегалией, отклонением от нормы показателей функциональных проб печени (обратимое повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы) острый холангит и ксантиновые камни; очень редко - анафилактические реакции, в т. ч. анафилактический шок, ангиоимунобластная Т-клеточная лимфома.

Со стороны пищеварительного тракта: редко - тошнота, рвота, диарея; очень редко - гематемезис, стеаторея, стоматит, нарушение стула.

Со стороны печени: редко - нарушение функции печинки5 от асимптоматической повышение показателей функции печени до гепатита (включая некроз печени и гранулематозный гепатит);

Со стороны кожи: очень редко - сыпь, синдром Стивенса - Джонсона (ССД) / токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) 6; алопеция, фурункулез, отек Квинке7, обесцвечивание волос, дерматит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень редко - стенокардия.

Со стороны нервной системы: очень редко - атаксия, периферический неврит, нарушение вкусовых ощущений, кома, головная боль, нейропатия, паралич, головокружение, сонливость, парестезии.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко - брадикардия, артериальная гипертензия.

Метаболические нарушения: очень редко - сахарный диабет, гиперлипидемия.

Со стороны психики: очень редко - депрессия.

Со стороны репродуктивной системы: очень редко - гинекомастия, импотенция, бесплодие.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко - гематурия, уремия, азотемия.

Со стороны органов зрения: очень редко - катаракта, дегенерация сетчатки, нарушения зрения.

Со стороны костно-мышечной системы: очень редко - мышечная боль.

Общие нарушения: очень редко - общее недомогание, астения, отеки, пирексия.

Со стороны органов слуха: головокружение.

Исследование: повышение уровня ТТГ в крови.

---

[1] Очень редко сообщалось о возникновении тромбоцитопении, агранулоцитоза и апластической анемии, особенно у лиц с нарушениями функции почек и / или печени, что требует более пристального внимания к таким пациентам.

2 Реакции гиперчувствительности замедленного типа (DRESS-синдром) с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфома, артралгией, лейкопения, эозинофильной гепатомегалией, нарушением функции печени, включая разрушения и исчезновения внутрипеченочных желчных протоков, могут возникать в различных комбинациях. Также могут быть поражены другие органы (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард и толстая кишка). Если возникают такие реакции, аллопуринол следует немедленно отменить и не назначать его повторно. При возникновении реакций гиперчувствительности, включая ССД / ТЭН, не следует назначать повторно аллопуринол. Для преодоления кожных реакций гиперчувствительности можно использовать кортикостероиды. При возникновении генерализованных реакций гиперчувствительности обычно имеющиеся почечные и / или печеночные расстройства, особенно в случае летальных исходов.

3 Сообщалось очень редко о ангиоимунобластну Т-клеточную лимфому после биопсии генерализованной лимфаденопатии. Это заболевание оказалось обратным при отмене аллопуринола.

4 В ранних клинических исследованиях сообщалось о тошноту и рвоту при лечении аллопуринолом. Этой проблемы можно избежать, принимая аллопуринол после еды.

5 Сообщалось о дисфункции печени без возникновения генерализованной реакции гиперчувствительности.

6 Кожные реакции являются наиболее распространенными и могут возникать в любое время при лечении. Эти реакции могут проявляться в виде пурпуроподибного, макулопапулезного, скваматозной или эксфолиативного высыпания (ССД / ТЭН). Наибольший риск возникновения ССД / ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности существует в первые недели лечения. Ранняя диагностика и немедленное прекращение применения любого подозреваемого препарата позволяет избежать более серьезных последствий. Если такие реакции возникают, аллопуринол следует немедленно отменить. После восстановления применение аллопуринола лечение желательно начинать с небольшой дозе (например, 50 мг / сут) и постепенно ее повышать. Показано, что аллель HLA-B * 5801 связана с риском развития аллергических реакций и возникновения ССД / ТЭН при применении аллопуринола. Однако использование генотипирование как средства скрининга для принятия решения по лечению аллопуринолом не установлено. Если при лечении аллопуринолом сыпь возникают повторно, препарат следует немедленно отменить, поскольку может развиться более серьезная гиперчувствительность. Если развития ССД / ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности нельзя исключить, не нужно повторно применять аллопуринол, поскольку это может привести к серьезным или даже летальных реакций. Клинический диагноз ССД / ТЭН остается основным для принятия решений. Если такие реакции возникают во время лечения, то применение аллопуринола следует немедленно прекратить.

7 Сообщалось о возникновении ангионевротического отека с / без признаков и симптомов генерализованной реакции гиперчувствительности.

8 Сообщалось о возникновении лихорадки с / без признаков и симптомов генерализованной реакции гиперчувствительности.

9 Выявление повышенного уровня ТТГ в соответствующих исследованиях не свидетельствует о каком-либо влияние на уровень свободного Т4, или этот уровень ТТГ свидетельствует о СГ.

Срок годности

5 лет.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере, по 5 (10 '5) блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Салютас Фарма ГмбХ, Германия (производство по полному циклу).

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Отто-вон-Гюрике-Аллее 1, 39179 Барлебен, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — Государственного реестра лекарственных средств Украины.