

## **Состав**

*действующее вещество:* аллопуринол;

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

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, гипромелоза, 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 М04А А01.

## **Фармакодинамика**

Аллопуринол – противподагрический 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.

## **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, *сульфинпразон, 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, доксорубицин, 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.

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

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

### **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:

<b>Клиренс креатинина</b>	<b>Суточная доза Аллопуринола</b>
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, гепатоспленомегалией, 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.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

## **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.

## **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).