

Состав

действующее вещество: аллопуринол;

1 таблетка содержит аллопуринола 300 мг;

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

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: белые или почти белые продолговатые, двояковыпуклые таблетки с чертой с двух сторон и невредимой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

Алопуринол и его основной метаболит оксипуринол нарушают синтез мочевой кислоты, обладают уростатическими свойствами, которые базируются преимущественно на способности ингибировать фермент ксантиноксидазу, который катализирует окисление гипоксантина к ксантину и ксантина к мочевой кислоте, что приводит к уменьшению концентрации мочевой кислоты и способствует растворению.

Фармакокинетика

Алопуринол быстро всасывается в верхних отделах пищеварительного тракта. После перорального применения аллопуринол обнаруживается в плазме крови через 30–60 минут. Биодоступность препарата составляет 67–90%.

Пиковые концентрации аллопуринола и его метаболита оксипуринола в плазме крови достигаются соответственно через 1,5 часа и через 3–5 часа после приема. Алопуринол почти не связывается с белками плазмы крови. Объем его распределения составляет около 1,3 л/кг.

Алопуринол быстро (период полувыведения из плазмы крови составляет 1–2 ч) окисляется через ксантиноксидазу и альдегидоксидазу к оксипуринолу, 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 составляет 5–10 мг/л после приема однократной дозы 300 мг аллопуринола.

Алопуринол выводится главным образом почками, причем менее 10% выводится в неизмененном состоянии. Приблизительно 20% аллопуринола выводится с калом. Оксипуринол выводится с мочой в неизмененном состоянии после тубулярной реабсорбции.

Нарушение функции почек приводит к удлинению периода полувыведения оксипуринола, поэтому пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать рекомендации 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, которые приводят к обострению всех форм гиперурикемии, а именно при различных гемобластозах (остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, лимфосаркоме), вратной нефропатии, возникшей вследствие 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-фосфорибозилтрансферазы и образованием 2,8-дигидроксиадениновых камней в почках.

Лечение заболеваний, вызванных образованием смешанных кальций-оксалатных камней в почках при гиперурикезурии, не контролируемых диетой.

Противопоказания

Підвищена чутливість до алопуринолу або до будь-якого з компонентів лікарського засобу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

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

Видрабин (аденин арабинозид). При одновременном применении аллопуринола с видарабином пролонгируется период полувыведения последнего из плазмы крови, 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 совместном применении с препаратами, способными выводить мочевую кислоту (сульфинпразон, пробенецид, бензбромарон или салицилат).

Оксипуринол, основной метаболит аллопуринола, с самостоятельной терапевтической активностью, выводится почками подобно выведению солей мочевой кислоты. Соответственно, препараты, способствующие выведению мочевой кислоты, такие как пробенецид или салицилаты, в больших дозах могут ускорять экскрецию оксипуринола. В результате возможно снижение терапевтической активности аллопуринола, однако значимость этого фактора требует оценки в каждом отдельном случае.

Алопуринол 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 требуется более частый контроль коагуляции крови, а также снижение дозы антикоагулянтов.

Фенитоин. Алопуринол может ингибировать метаболизм фенитоина в печени, однако клиническое значение этого взаимодействия не доказано.

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 уровни теофиллина в плазме крови.

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

Цитостатики. При применении аллопуринола с цитостатиками (циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, мехлорэтамин) 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 C_{max} 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 гиперчувствительности при применении аллопуринола с диуретиками, в частности с тиазидами, особенно при нарушении функции почек.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Сообщалось о повышенном риске 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), включая синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, макулопапулезную экзантему, аллопуринол следует немедленно отменить и не назначать его повторно. Кортикостероиды могут помочь преодолеть кожные

реакции гиперчувствительности.

Наличие у пациентов с аллопуринолом аллели HLA-B*5801 (генетический маркер) ассоциируется с риском развития реакций гиперчувствительности. Частота присутствия этого генетического маркера в разных этнических группах значительно отличается (он присутствует у 20% представителей основной этнической группы Китая ханьцев, у 8–15% тайцев, у 12% населения Кореи, у 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 превалирует над возможными рисками.

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

Алопуринол не рекомендуется применять, если уровень мочевой кислоты в плазме крови ниже 535 мкмоль/л (9 мг/100 мл) при соблюдении рекомендаций по диете и отсутствии 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 повышенной чувствительности (например, экземы) применение аллопуринола следует немедленно прекратить.

При нарушении функции почек и печени или ранее установленных нарушениях гемопоза требуется особо тщательное наблюдение врача. Для пациентов с нарушением функции почек или печени необходимо учитывать соответствующие рекомендации по дозам. Пациентам, страдающим артериальной гипертензией или сердечной недостаточностью и получающим ингибиторы АПФ или диуретики, следует с особой осторожностью применять аллопуринол.

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

Для предотвращения повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови или мочи, что может происходить при радиотерапии или химиотерапии новообразований, а также при синдроме Лёша – Нихана, кроме применения аллопуринола следует принимать большое количество жидкости для поддержания достаточного диуреза. Кроме того, для улучшения выведения мочевой кислоты можно производить 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 согласно

показателям функции почек.

При наличии приступов острой подагры лечение аллопуринолом не следует начинать до 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 крупных 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) ($>5,5 \mu\text{IU/ml}$). 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 по применению аллопуринола в период беременности. Поскольку аллопуринол влияет на метаболизм пурина, а потенциальный риск для человека неизвестен, аллопуринол не рекомендуется применять в период беременности.

Алопуринол 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 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 дозировки:

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

При расчете дозы 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 специальных данных по применению аллопуринола этой категории пациентов рекомендуется использовать самые 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 функции возможна передозировка, если доза не была подобрана должным образом.

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

При необходимости повышения дозы следует контролировать сывороточный уровень оксипуринола, который не должен 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 коррекции дозы аллопуринола.

Пациенты с нарушением функции печени.

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

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

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

Продолжительность лечения зависит от протекания основного заболевания. В целях 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 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 приема однократной дозы 20 г у одного пациента наблюдались такие симптомы, как тошнота, рвота, диарея и головокружение. У другого пациента доза 22,5 г аллопуринола не повлекла за собой нежелательных эффектов. После длительного приема 200–400 мг аллопуринола в сутки пациентами с нарушениями функции почек описаны тяжелые симптомы интоксикации (кожные реакции, лихорадка, гепатит, эозинофилия и обострение почечной недостаточности). При передозировке аллопуринолом существенно подавляется активность ксантиноксидазы, однако только при одновременном применении с 6-меркаптопурином и азатиоприном действие препарата сопровождается значительным побочным действием.

При подозрении на передозировку, особенно при одновременном приеме 6-меркаптопурина 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 нежелательных эффектов основана на информации об их частоте: очень распространенные ($\geq 1/10$), распространенные ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нераспространенные ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко распространенные ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (нельзя оценить из доступных данных).

В начале лечения аллопурином могут возникать реактивные приступы подагры.

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

Со стороны системы 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 распространены - реакции гиперчувствительности замедленного типа², сопровождающиеся лихорадкой, кожной сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, отклонением от нормы показателей; острый холангит и ксантиновые камни; очень редко - анафилактические реакции, в т. ч. анафилактический шок, ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома³.

Со стороны пищеварительного тракта: редко - тошнота⁴, рвота⁴, диарея; очень редко - гематемезис, стеаторея, стоматит, нарушения стула.

Со стороны печени: редко - нарушения функции печени⁵ от асимптоматического повышения показателей функции печени до гепатита (включая некроз печени и грануломатозный гепатит)⁵.

Со стороны кожи: очень редко - сыпь, включая 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, парестезия.

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 мочевыводящей системы: очень редко – гематурия, уремия, азотемия.

Со стороны органов зрения: очень редко – катаракта, дегенерация сетчатки, нарушение зрения.

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

Общие нарушения: очень редко – общее недомогание, астения, отеки, пирексия⁸.

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 нарушением функции почек и/или печени, что требует более тщательного внимания к таким пациентам.

2 Реакции гиперчувствительности замедленного типа (DRESS-синдром) с лихорадкой, сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофильной гепатомегалией, нарушением функции печени, включая разрушение и исчезновение внутрипеченочных. 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 имеются почечные и/или печеночные нарушения, особенно при летальных исходах.

3 Сообщалось очень редко об ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфоме после биопсии генерализованной лимфаденопатии. Это заболевание оказалось обратным при отмене аллопуринола.

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

5 Сообщалось о дисфункции печени без возникновения генерализованной реакции гиперчувствительности.

6 Кожные реакции наиболее распространены и могут возникать в любое время при лечении. Эти реакции могут проявляться в виде пурпуриформной, макулопапулезной, скваматозной или эксфолиативной сыпи (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 позволяют избежать более серьезных последствий. Если такие реакции возникают, аллопуринол следует немедленно отменить. После восстановления применения аллопуринола лечение желательно начинать с небольшой дозы (например, 50 мг/сут) и постепенно ее повышать. Показано, что аллель HLA-B*5801 связан с риском развития реакций гиперчувствительности и возникновения ССД/ТЭН при применении аллопуринола. Однако использование генотипирования как средства скрининга для принятия решения по лечению аллопуринолом не установлено. Если при лечении аллопуринолом сыпь возникает повторно, препарат следует немедленно отменить, поскольку может развиться более серьезная гиперчувствительность. Если развитие ССД/ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности нельзя исключить, не нужно повторно применять аллопуринол, поскольку это может привести к серьезным или даже летальным реакциям. 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 без признаков и симптомов генерализованной реакции гиперчувствительности.

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

9 Выявление повышенного уровня ТТГ в соответствующих исследованиях не свидетельствует о каком-либо влиянии на уровень свободного Т4 или этот уровень ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе.

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 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](#).