

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АЛЛОПУРИНОЛ

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Аллопуринол

Международное непатентованное наименование: аллопуринол

Лекарственная форма: таблетки

Состав: 1 таблетка содержит *действующее вещество:* аллопуринол – 100,00 мг, *вспомогательные вещества:* сахароза (сахар белый) – 19,52 мг, крахмал картофельный – 77,68 мг, магния стеарат – 1,00 мг, желатин пищевой – 1,80 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрические препараты; препараты, ингибирующие синтез мочевой кислоты

Код АТХ: M04AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Аллопуринол является структурным аналогом гипоксантина. Аллопуринол, а также его основной активный метаболит - оксипуринол, ингибируют ксантиноксидазу - фермент, обеспечивающий преобразование гипоксантина в ксантин, и ксантина в мочевую кислоту. Аллопуринол уменьшает концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, таким образом он предотвращает отложение кристаллов мочевой кислоты в тканях и/или способствует их растворению. Помимо подавления катаболизма пуринов у некоторых (но не у всех) пациентов с гиперурикемией, большое количество ксантина и гипоксантина становится доступно для повторного образования пуриновых оснований, что приводит к угнетению биосинтеза пуринов *de novo* по механизму обратной связи, что опосредовано угнетением фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазы. Другие метаболиты аллопуринола - аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

Фармакокинетика

Всасывание

Аллопуринол активен при пероральном применении. Он быстро всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным фармакокинетических исследований аллопуринол определяется в крови уже через 30 - 60 минут после приема. Биодоступность аллопуринола варьирует от 67 % до 90 %. Максимальная концентрация препарата в плазме крови как правило регистрируется приблизительно через 1,5 часа

после перорального приема. Затем концентрация аллопуринола быстро снижается. Спустя 6 часов после приема, в плазме крови определяется лишь следовая концентрация препарата. Максимальная концентрация (C_{max}) активного метаболита – оксипуринола обычно регистрируется через 3 - 5 часов после перорального приема аллопуринола. Концентрация оксипуринола в плазме крови снижается значительно медленнее.

Распределение

Аллопуринол почти не связывается с белками плазмы крови, поэтому изменения степени связывания с белками не должны оказывать значительного влияния на клиренс препарата. Кажущийся объем распределения аллопуринола составляет приблизительно 1,6 литра/кг, что говорит о достаточно выраженном поглощении препарата тканями. Концентрация аллопуринола в различных тканях человека не изучена, однако весьма вероятно, что аллопуринол и оксипуринол в максимальной концентрации накапливаются в печени и слизистой оболочке кишечника, где регистрируется высокая активность ксантиноксидазы.

Биотрансформация

Под действием ксантиноксидазы и альдегидоксидазы аллопуринол метаболизируется с образованием оксипуринола. Оксипуринол подавляет активность ксантиноксидазы. Тем не менее, оксипуринол – не столь мощный ингибитор ксантиноксидазы, по сравнению с аллопуринолом, однако его период полувыведения ($T_{1/2}$) значительно больше. Благодаря этим свойствам, после приема разовой суточной дозы аллопуринола эффективное подавление активности ксантиноксидазы поддерживается в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек концентрация оксипуринола в плазме крови медленно увеличивается вплоть до достижения равновесной концентрации. После приема аллопуринола в дозе 300 мг в сутки, концентрация аллопуринола в плазме крови, как правило, составляет 5 - 10 мг/л. К другим метаболитам аллопуринола относятся аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

Выведение

Приблизительно 20 % принятого *per os* аллопуринола выводится через кишечник в неизменном виде. Около 10 % суточной дозы экскретируются клубочковым аппаратом почки в виде неизменного аллопуринола. Еще 70 % суточной дозы аллопуринола выводится почками в форме оксипуринола. Оксипуринол выводится почками в неизменном виде, однако в связи с канальцевой реабсорбцией он обладает длительным $T_{1/2}$. $T_{1/2}$ аллопуринола составляет 1 - 2 часа, тогда как $T_{1/2}$ оксипуринола варьирует от 13 до 30 часов. Такие значительные различия, вероятно связаны с различиями в структуре исследований и/или клиренсе креатинина (КК) у пациентов.

Пациенты с нарушенной функцией почек

У пациентов с нарушенной функцией почек выведение аллопуринола и оксипуринола может значительно замедляться, что при длительной терапии приводит к росту концентрации этих соединений в плазме крови. У пациентов с нарушенной функцией почек и КК 10 – 20 мл/мин после долговременной терапии аллопуринолом в дозе 300 мг в сутки концентрация оксипуринола в плазме крови достигала ориентировочно 30 мг/л. Такая концентрация оксипуринола может определяться у пациентов с нормальной функцией почек на фоне терапии аллопуринолом в дозе 600 мг в сутки. Следовательно, при лечении пациентов с нарушением функции почек дозу аллопуринола необходимо снижать.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста значительные изменения фармакокинетических свойств аллопуринола маловероятны. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией почек (см. подраздел «Пациенты с нарушенной функцией почек»).

Показания к применению

Взрослые в возрасте от 18 лет:

- Все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и клинические осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней);
- Лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта.

Дети и подростки в возрасте от 3 до 18 лет:

- Вторичная гиперурикемия различного происхождения;
- Вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза;
- Врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нейхана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозил-трансферазы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата.

Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы), дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная

мальабсорбция.

Беременность, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С осторожностью

Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст (до 15 лет назначают только во время цитостатической терапии лейкозов и др. злокачественных заболеваний, а также симптоматического лечения ферментных нарушений), пожилой возраст, нарушение функции почек (нарушение функции почек может приводить к задержке препарата и его метаболитов в организме с последующим удлинением $T_{1/2}$ этих соединений из плазмы крови).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время данных по безопасности терапии аллопуринолом в период беременности недостаточно, хотя этот препарат широко применялся в течение долгих лет без явных неблагоприятных последствий. Беременным женщинам не следует принимать таблетки Аллопуринол, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет больший риск для матери и плода, нежели прием препарата.

Период грудного вскармливания

Аллопуринол и его метаболит оксипуринол выделяются в грудное молоко человека. Препарат Аллопуринол не рекомендуется в период грудного вскармливания. У женщин, принимающих аллопуринол в дозе 300 мг/сутки, концентрация аллопуринола и оксипуринола в грудном молоке достигала, соответственно, 1,4 мг/л и 53,7 мг/л. Тем не менее, сведения о влиянии аллопуринола и его метаболитов на младенцев, пребывающих на грудном вскармливании, отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать один раз в день после еды, запивая большим количеством воды. Он переносится хорошо, в особенности, после приема пищи. Если суточная доза превышает 300 мг или имеются нежелательные реакции со стороны ЖКТ, то дозу необходимо делить на несколько приемов.

Взрослые пациенты

Для того, чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов, рекомендуется использовать аллопуринол в начальной дозе 100 мг один раз в день. Если этой дозы

недостаточно для того, чтобы должным образом снизить концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, то суточную дозу препарата можно постепенно увеличивать по 100 мг каждые 1 - 3 недели до достижения желаемого эффекта. При повышении дозы аллопуринола каждые 1 - 3 недели необходимо определять концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови до достижения ее целевого значения. Следует проявлять особую осторожность при нарушении функции почек.

Рекомендованная доза препарата составляет:

100 - 200 мг в сутки при легком течении заболевания;

300 - 600 мг в сутки при среднетяжелом течении;

700 - 900 мг в сутки при тяжелом течении.

Максимальная суточная доза – 900 мг.

Если при расчете дозы исходить из массы тела пациента, то доза аллопуринола должна составлять от 2 до 10 мг/кг/сутки.

Дети и подростки

Дети в возрасте от 0 до 3 лет

Препарат Аллопуринол противопоказан

Дети и подростки в возрасте от 3 до 15 лет

Рекомендуемая доза: 10 - 20 мг/кг/сутки. При необходимости применения низких доз препарата (50 мг) следует применять лекарственные препараты аллопуринола в дозе 100 мг, которые с помощью риски можно разделить на две одинаковые дозы по 50 мг. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг на три приема в день.

Аллопуринол редко применяется в педиатрической практике. Исключение составляют злокачественные онкологические заболевания (особенно лейкозы) и некоторые ферментативные нарушения (например, синдром Леша-Найхана).

Дети в возрасте от 15 до 18 лет

Режим дозирования у детей в возрасте от 15 до 18 лет не отличается от режима дозирования для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Поскольку специальные данные по применению аллопуринола в популяции пациентов пожилого возраста отсутствуют, для лечения таких пациентов следует использовать препарат в минимальной дозе, обеспечивающей достаточное снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Особое внимание необходимо уделить рекомендациям по подбору дозы препарата для пациентов с нарушенной функцией почек (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения функции почек

Поскольку аллопуринол и его метаболиты выводятся из организма почками, нарушение функции почек может приводить к задержке препарата и его метаболитов в организме с последующим удлинением периода полувыведения этих соединений из плазмы крови. При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня.

Если условия позволяют контролировать концентрацию оксипуринола в плазме крови, то дозу аллопуринола следует подобрать таким образом, чтобы уровень оксипуринола в плазме крови был ниже 100 мкмоль/л (15,2 мг/л).

Аллопуринол и его производные удаляются из организма при помощи гемодиализа. Если сеансы гемодиализа проводятся 2 - 3 раза в неделю, то целесообразно определить необходимость перехода на альтернативный режим терапии – прием 300 - 400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается).

У пациентов с нарушениями функции почек комбинирование аллопуринола с тиазидными диуретиками следует проводить с исключительной осторожностью. Аллопуринол следует назначать в самых низких эффективных дозах при тщательном мониторингировании функции почек (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Нарушения функции печени

При нарушенной функции печени дозу препарата необходимо снизить. На раннем этапе терапии рекомендуется осуществлять мониторинг лабораторных показателей функции печени.

Состояния, сопровождающиеся усилением обмена солей мочевой кислоты (например, опухолевые заболевания, синдром Леша-Найхана)

Перед началом терапии цитотоксическими препаратами рекомендуется выполнить коррекцию существующей гиперурикемии и/или гиперурикозурии при помощи аллопуринола. Большое значение имеет адекватная гидратация, способствующая поддержанию оптимального диуреза, а также ощелачивание мочи, благодаря которому увеличивается растворимость мочевой кислоты и ее солей. Доза аллопуринола должна быть близка к нижней границе рекомендованного диапазона доз.

Если нарушение функции почек обусловлено развитием острой мочекислой нефропатии или другой почечной патологии, то лечение следует продолжать в соответствии с рекомендациями, представленными в подразделе «Нарушения функции почек».

Описанные меры могут уменьшить риск накопления ксантина и мочевой кислоты, осложняющего течение болезни.

При реакциях со стороны кожи

В случае появления реакций со стороны кожи применение аллопуринола необходимо немедленно прекратить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (такой как 50 мг/сут) после тщательного учета рисков. После этого дозу можно постепенно увеличивать при наблюдении за появлением реакций со стороны кожи и иных возможных нежелательных явлений. Если сыпь появляется вновь, применение аллопуринола следует прекратить окончательно, учитывая возможность появления более тяжелых реакций гиперчувствительности.

Рекомендации по мониторингу

Для коррекции дозы препарата необходимо с оптимальными интервалами оценивать концентрацию солей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также уровень мочевой кислоты и уратов в моче.

Побочное действие

Отсутствуют современные клинические данные для определения частоты развития побочных эффектов. Их частота может варьировать в зависимости от дозы и от того, назначался ли препарат как монотерапия или в комбинации с другими препаратами.

Классификация частоты развития побочных эффектов основана на приблизительной оценке, для большинства побочных эффектов отсутствуют данные для определения частоты их развития.

Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости выглядит следующим образом: *очень частые* ($\geq 1/10$), *частые* (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), *нечастые* (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), *редкие* (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), *очень редкие* ($< 1/10000$), *частота неизвестна* (невозможно определить исходя из доступных данных).

Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов, в большинстве случаев, носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функции почек и (или) печени.

Инфекции и инвазии:

Очень редкие - фурункулез.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень редкие - агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитоз, лейкопения, лейкоцитоз, эозинофилия и аплазия, касающаяся только эритроцитов.

Очень редко поступали сообщения о тромбоцитопении, агранулоцитозе и апластической анемии, в особенности у лиц с нарушениями функции почек и/или печени, что подчеркивает необходимость проявления особой осторожности у этих групп пациентов.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечастые - реакции гиперчувствительности; тяжелые реакции гиперчувствительности, включая кожные реакции с отслойкой эпидермиса, лихорадкой, лимфаденопатией, артралгией и/или эозинофилией (в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. подраздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»). Сопутствующий васкулит или реакции со стороны ткани могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантиновые конкременты и, в очень редких случаях, судороги. Кроме того, *очень редко* наблюдалось развитие анафилактического шока. При развитии тяжелых нежелательных реакций терапию аллопуринолом необходимо *немедленно прекратить и не возобновлять*. При отсроченной мультиорганной гиперчувствительности (известной как синдром лекарственной гиперчувствительности) могут развиваться следующие симптомы в различных комбинациях: лихорадка, кожная сыпь, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфома, артралгия, лейкопения, эозинофилия, гепатоспленомегалия, изменение результатов печеночных функциональных тестов, синдром исчезающих желчных протоков (разрушение или исчезновение внутripеченочных желчных протоков). Могут быть затронуты другие органы (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард и толстый кишечник). При развитии таких реакций в любой период лечения, Аллопуринол следует *немедленно отменить и никогда не возобновлять*. Повторно начинать прием препарата пациентам с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН не следует. Кортикостероиды могут быть полезны при лечении реакций гиперчувствительности со стороны кожи.

Генерализованные реакции гиперчувствительности развивались у пациентов с нарушенной функцией почек и/или печени. Такие случаи иногда имели летальный исход;

Очень редкие - ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Нарушения со стороны метаболизма и питания:

Очень редкие - сахарный диабет, гиперлипидемия.

Психические нарушения:

Очень редкие - депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень редкие - кома, паралич, атаксия, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения:

Очень редкие - катаракта, нарушения зрения, макулопатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

Очень редкие - головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца:

Очень редкие - стенокардия, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень редкие - повышение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения:

Нечастые - рвота, тошнота, диарея.

В ранее проведенных клинических исследованиях наблюдали тошноту и рвоту, однако более поздние наблюдения подтвердили, что эти реакции не являются клинически значимой проблемой и их можно избежать, назначая аллопуринол после еды.

Очень редкие - кровавая рвота, стеаторея, стоматит, изменения частоты дефекации и характера стула.

Частота неизвестна: боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечастые - бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов (повышенная активность щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови);

Редкие - гепатит (включая некротическую и гранулематозную формы).

Нарушения функции печени могут развиваться без явных признаков генерализованной гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Частые – сыпь;

Редкие - тяжелые реакции со стороны кожи: ССД и ТЭН.

Реакции со стороны кожи являются наиболее частым видом реакций, они могут развиваться в любой момент в ходе лечения. Они могут представлять собой зудящую макулопапулезную, иногда чешуйчатую или пурпурозную сыпь, в редких случаях эксфолиативные поражения, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсической эпидермальный некролиз (ССД/ТЭН). В случае развития такой реакции препарат Аллопуринол следует немедленно отменить. После реакций слабой тяжести после исчезновения этих изменений применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (такой, как 50 мг/сут), которую можно постепенно увеличить. Было показано, что аллель HLA-B*5801 связан с риском развития зависимого от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Если реакция со стороны кожи возникает повторно,

применение аллопуринола следует немедленно и окончательно прекратить, учитывая возможность развития более тяжелой гиперчувствительности (см. подраздел «Нарушения со стороны иммунной системы»);

Очень редкие - ангионевротический отек, локальная медикаментозная сыпь, алоpecia, обесцвечивание волос.

Согласно существующим сведениям, на фоне терапии аллопуринолом ангионевротический отек развивался изолированно, а также в сочетании с симптомами генерализованной реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

Очень редкие - миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Очень редкие - гематурия, азотемия;

Частота неизвестна - мочекаменная болезнь.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень редкие - мужское бесплодие, эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

Очень редкие - отек, общее недомогание, астения, лихорадка.

Согласно существующим сведениям, на фоне терапии аллопуринолом лихорадка развивалась как изолированно, так и в сочетании с симптомами генерализованной реакции гиперчувствительности (см. подраздел «Нарушения со стороны иммунной системы»).

Лабораторные и инструментальные данные:

Частые: повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ).

Повышение уровня ТТГ, наблюдавшееся в соответствующих исследованиях, не влияло на уровень Т4 и не указывало на появление субклинического гипотиреоза.

Сообщения о возможных побочных реакциях:

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Передозировка

Описан случай приема внутрь аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений.

Симптомы: тошнота, рвота, диарея и головокружение наблюдались у пациента, принявшего 20 г аллопуринола.

Тяжелая передозировка аллопуринола может привести к значительному угнетению активности ксантиноксидазы. Сам по себе этот эффект не должен сопровождаться нежелательными реакциями. Исключение составляет влияние на сопутствующую терапию, в особенности на лечение 6-меркаптопурином и (или) азатиоприном.

Лечение: специфический антидот аллопуринола неизвестен. Адекватная гидратация, поддерживающая оптимальный диурез, способствует выведению аллопуринола и его производных с мочой. При наличии клинических показаний выполняется гемодиализ.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

6-меркаптопурин и азатиоприн

Азатиоприн метаболизируется с образованием 6-меркаптопурина, который инактивируется ферментом ксантиноксидазой. В случаях, когда терапия 6-меркаптопурином или азатиоприном сочетается с аллопуринолом, пациентам следует назначать только одну четверть от обычной дозы 6-меркаптопурина или азатиоприна, поскольку ингибирование активности ксантиноксидазы увеличивает продолжительность действия этих соединений. Если дозу этих препаратов не понизить, то их концентрации в сыворотке крови могут достичь токсического уровня.

Видарабин (аденина арабинозид)

В присутствии аллопуринола период полувыведения видарабина увеличивается. При одновременном применении этих препаратов необходимо соблюдать особую настороженность в отношении усиленных токсических эффектов терапии.

Салицилаты и урикозурические средства

Основным активным метаболитом аллопуринола является оксипуринол, который выводится почками аналогично солям мочевой кислоты. Следовательно, лекарственные препараты с урикозурической активностью, такие как пробенецид или высокие дозы салицилатов, могут усиливать выведение оксипуринола. В свою очередь, усиленное выведение оксипуринола сопровождается уменьшением терапевтической активности аллопуринола, однако значимость этого вида взаимодействия необходимо оценивать индивидуально в каждом случае.

Хлорпропамид

При одновременном применении аллопуринола и хлорпропамида, у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается риск развития длительной гипогликемии, поскольку на этапе канальцевой экскреции аллопуринол и хлорпропамид конкурируют между собой.

Антикоагулянты производные кумарина

При одновременном применении с аллопуринолом наблюдалось усиление эффектов варфарина и других антикоагулянтов производных кумарина. В связи с этим, необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, получающих сопутствующую терапию этими препаратами.

Фенитоин

Аллопуринол способен подавлять окисление фенитоина в печени, однако клиническая значимость этого взаимодействия не установлена.

Теofilлин

Известно, что аллопуринол угнетает метаболизм теофиллина. Подобное взаимодействие можно объяснить участием ксантиноксидазы в процессе биотрансформации теофиллина в организме человека. Концентрацию теофиллина в сыворотке крови необходимо контролировать в начале сопутствующей терапии аллопуринолом, а также при увеличении дозы последнего.

Ампициллин и амоксициллин

У пациентов, одновременно получавших ампициллин или амоксициллин и аллопуринол, регистрировалась повышенная частота развития реакций со стороны кожи, по сравнению с пациентами, которые не получали подобную сопутствующую терапию. Причина этого вида лекарственного взаимодействия не установлена. Тем не менее, пациентам, получающим аллопуринол, вместо ампициллина и амоксициллина рекомендуется назначать другие антибактериальные препараты.

Цитотоксические лекарственные средства (циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, мехлорэтамин)

При одновременном применении аллопуринола с цитостатическими препаратами (такими как циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил галогениды) дискразии крови развиваются более часто, чем при применении этих лекарственных средств по отдельности.

Следует регулярно проводить подсчет количества кровяных клеток.

Циклоспорин

Согласно некоторым сообщениям, концентрация циклоспорина в плазме крови может увеличиваться на фоне сопутствующей терапии аллопуринолом. При одновременном применении этих препаратов необходимо учитывать возможность усиления токсичности циклоспорина.

Алюминия гидроксид

При одновременном применении аллопуринола с алюминия гидроксидом эффект аллопуринола может снизиться. Между приемом обоих препаратов необходимо сделать перерыв, по крайней мере, в 3 часа.

Диданозин

У здоровых добровольцев и пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, получающих диданозин, на фоне сопутствующей терапии аллопуринолом (300 мг в сутки) наблюдалось увеличение $C_{\max}$ (максимальная концентрация препарата в плазме крови) и AUC (площадь под кривой концентрация-время) диданозина приблизительно в два раза. Период полувыведения диданозина при этом не изменялся. Как правило, одновременное применение этих лекарственных препаратов не рекомендуется. Если сопутствующая терапия неизбежна, может потребоваться снижение дозы диданозина и тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

Одновременное применение иАПФ с аллопуринолом сопровождается повышенным риском развития лейкопении, таким образом, эти препараты следует комбинировать с осторожностью.

Сообщалось о повышенном риске гиперчувствительности, когда аллопуринол применялся с иАПФ, особенно при почечной недостаточности.

При совместном применении аллопуринола с каптоприлом может повыситься риск развития реакций со стороны кожи, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Диуретики

Сообщалось о взаимодействии между аллопуринолом и фуросемидом, приводившем к повышению уровня уратов в сыворотке и концентрации оксипуринола в плазме крови.

Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе и гидрохлоротиазида, может повысить риск развития побочных эффектов гиперчувствительности, связанных с аллопуринолом, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Особые указания

Синдром лекарственной гиперчувствительности, ССД и ТЭН (синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз)

Манифестация реакций гиперчувствительности к аллопуринолу может быть самой различной, включая макулопапулезную экзантему, синдром лекарственной гиперчувствительности (DRESS) и ССД/ТЭН. Эти реакции являются клиническим диагнозом и их клинические проявления служат основой для принятия соответствующих решений. Терапию препаратом Аллопуринол следует немедленно прекратить при

появлении кожной сыпи или других проявлений реакции гиперчувствительности. Нельзя возобновлять терапию у пациентов с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Глюкокортикостероиды могут применяться для лечения кожных реакций при гиперчувствительности.

*Аллель HLA-B*5801*

Было установлено, что присутствие аллеля HLA-B*5801 связано с развитием синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу и ССД/ТЭН. Частота присутствия аллеля HLA-B*5801 различна в разных этнических группах и может достигать 20 % в популяции китайцев народности Хань, 8 – 15 % у тайцев, около 12 % у корейцев и 1 - 2 % у японцев и европейцев. Следует рассмотреть целесообразность проведения скрининга по аллелю HLA-B*5801 перед началом лечения аллопуринолом у подгрупп пациентов с известным высоким распространением аллеля HLA-B*5801. Хронические заболевания почек могут дополнительно повысить этот риск у таких пациентов. Если возможность генотипирования у пациентов китайцев народности Хань, тайцев или корейцев отсутствует, то аллопуринол следует назначать только, если польза лечения превосходит возможный повышенный риск. Применение генотипирования для принятия решений о терапии аллопуринолом в других группах пациентов не исследовалось.

Если известно, что пациент является носителем аллеля HLA-B*5801 (в особенности у китайцев народности Хань, тайцев, корейцев), не следует начинать терапию аллопуринолом, за исключением случаев, когда отсутствуют другие возможные адекватные варианты лечения.

Следует очень внимательно следить за развитием синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Пациент должен быть проинформирован о необходимости немедленной отмены лечения при первом появлении таких симптомов.

ССД/ТЭН может развиваться и у пациентов, у которых отсутствует аллель HLA-B*5801, независимо от их этнического происхождения.

Хроническая почечная недостаточность

Пациенты с хронической почечной недостаточностью при одновременном применении мочегонных средств, в особенности тиазидных диуретиков, могут подвергаться повышенному риску развития реакций гиперчувствительности, в том числе ССД/ТЭН, связанных с аллопуринолом. Требуется особая настороженность относительно признаков синдрома гиперчувствительности или ССД/ТЭН, и пациенты должны быть информированы о необходимости немедленного и окончательного прекращения лечения аллопуринолом при первом появлении симптомов.

Нарушения функции печени или почек

У пациентов с нарушениями функции печени или почек следует применять сниженные дозы аллопуринола. У пациентов, получающих лечение по поводу артериальной гипертензии или сердечной недостаточности, например, с помощью мочегонных средств или ингибиторов АПФ, может отмечаться некоторое снижение функции почек. У таких пациентов аллопуринолом следует применять с осторожностью.

Бессимптомная гиперурикемия

Аллопуринол показан не во всех случаях гиперурикемии, протекающей без клинических проявлений. В таких случаях улучшение состояния пациентов может быть достигнуто благодаря изменениям в диете и потреблению жидкости наряду с устранением основной причины гиперурикемии.

Острый приступ подагры.

Не следует начинать применение аллопуринола до полного купирования острого приступа подагры, поскольку этим можно спровоцировать дополнительное обострение заболевания. Аналогично терапии урикозурическими средствами, начало лечения препаратом Аллопуринол также может спровоцировать острый приступ подагры. Для того чтобы избежать этого осложнения, рекомендуется проводить профилактическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или колхицином в течение, по меньшей мере, одного месяца до назначения аллопуринола. Подробные сведения о рекомендованных дозах, предостережениях и мерах предосторожности можно найти в соответствующей литературе.

Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП.

Азатиоприн или 6-меркаптопурин

Аллопуринол не следует назначать пациентам, получающим лечение азатиоприном или 6-меркаптопурин, если доза этих препаратов не снижена до 25 % от первоначально назначенной дозы.

Депонирование ксантина

В случаях, когда образование мочевой кислоты значительно усилено (например, злокачественная опухолевая патология и соответствующая противоопухолевая терапия, синдром Леша-Найхана), абсолютная концентрация ксантина в моче в редких случаях может существенно увеличиться, что способствует депонированию ксантина в тканях мочевых путей. Вероятность депонирования ксантина в тканях можно свести к минимуму благодаря адекватной гидратации, которая обеспечивает оптимальное разведение мочи.

Влияние на конкременты из мочевой кислоты

Адекватная терапия аллопуринолом может приводить к растворению находящихся в почечных лоханках крупных конкрементов из мочевой кислоты, с отдаленной вероятностью их попадания в мочеточники.

При лечении подагрического поражения почек и уратных камней суточный объем выделяемой мочи должен составлять не менее 2 литров, и значение рН мочи должно находиться в диапазоне 6,4 - 6,8.

Гемохроматоз

Основной эффект аллопуринола при лечении подагры состоит в подавлении активности фермента ксантиноксидазы. Ксантиноксидаза может участвовать в уменьшении содержания и выведении железа, депонируемого в печени. Исследования, демонстрирующие безопасность терапии аллопуринолом в популяции больных гемохроматозом, отсутствуют. Пациентам с гемохроматозом, а также их кровным родственникам аллопуринол следует назначать с осторожностью.

Нарушения функции щитовидной железы

Повышенные значения ТТГ (тиреотропного гормона) ($>5,5$ мкМЕ/мл) наблюдались у пациентов, получавших аллопуринол в течение длительного времени (5,8 %) в рамках продолжительного открытого дополнительного клинического исследования. Следует соблюдать осторожность при применении аллопуринола у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами, механизмами

На фоне терапии аллопуринолом наблюдалось развитие таких нежелательных реакций, как сонливость, головокружение (вертиго) и атаксия. Эти нежелательные явления могут повлиять на способность управления транспортными средствами и работы с механизмами. Пациенты, принимающие препарат Аллопуринол таблетки, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности.

Форма выпуска

Таблетки 100 мг.

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листом-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Срок годности

5 лет. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/Производитель/Организация, принимающая претензии потребителя:

Акционерное общество «Органика» (АО «Органика»), Россия, 654034, Кемеровская область - Кузбасс, г.о. Новокузнецкий, г. Новокузнецк, район Кузнецкий, шоссе Кузнецкое, д. 3, тел. (3843) 994-222, root@organica.su