МИНЗДРАВ РОССИИ
П N012684/01- 091017
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АЛЛОПУРИНОЛ-ЭГИС

Регистрационный номер: П N012684/01
Торговое наименование: Аллопуринол-ЭГИС
Международное непатентованное наименование: аллопуринол
Лекарственная форма: таблетки
Состав: действующее вещество: 100 или 300 мг аллопуринола в каждой таблетке; вспомогательные вещества таблетки по 100 мг: лактозы моногидрат 50 мг, крахмал картофельный 32 мг, повидон К-25 6,5 мг, тальк 6 мг, магния стеарат 3 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) 2,5 мг; таблетки по 300 мг: целлюлоза микрокристаллическая 52 мг, натрия карбоксиметилкрахмал (тип А) 20 мг, желатин 12 мг, магния стеарат 3 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 3 мг.
Описание: Таблетки 100 мг: Круглые плоские таблетки белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной и с гравировкой Е 351 на другой стороне, без или почти без запаха. Таблетки 300 мг: Круглые плоские таблетки белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной и с гравировкой Е 352 на другой стороне, без или почти без запаха.

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрическое средство – ксантиноксидазы ингибитор
КОД АТХ: М04АА01

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 как в сыворотке крови, так и в моче. Тем самым 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 ($ТС_{max}$) 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 обыкновенно 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 (V_d) 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 ($T_{½}$) 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 неизмененном виде. Около 10% суточной дозы экскретируются клубочковым аппаратом почки в виде неизмененного аллопуринола. Еще 70% суточной дозы аллопуринола выводится почками в форме оксипуринола. Оксипуринол выводится почками в неизмененном виде, однако в связи с канальцевой реабсорбцией он обладает длительным $T_{½}$. $T_{½}$аллопуринола составляет 1-2 часа, тогда как $T_{½}$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.

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов значительные изменения фармакокинетических свойств аллопуринола маловероятны. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией почек (см. раздел *Фармакокинетика у пациентов с нарушенной функцией почек*).

Показания к применению

Подавление образования мочевой кислоты и ее солей при подтвержденном накоплении этих соединений (например, подагрический артрит, кожные тофусы, нефролитиаз) или предполагаемом клиническом риске их накопления (например, лечение злокачественных новообразований с риском развития острой мочекислой нефропатии).

К основным клиническим состояниям, которые могут сопровождаться накоплением мочевой кислоты и ее солей, относятся:

- идиопатическая подагра;
- мочекаменная болезнь (образование конкрементов из мочевой кислоты);
- острая мочекислая нефропатия;
- опухолевые заболевания и миелопролиферативный синдром с высокой скоростью обновления клеточной популяции, когда гиперурикемия возникает спонтанно или после проведения цитотоксической терапии;
- определенные ферментативные нарушения, сопровождающиеся гиперпродукцией солей мочевой кислоты, например, пониженная активность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (включая синдром Леша-Найхана), пониженная активность глюкозо-6-фосфатазы (включая гликогенозы), повышенная активность фосфорибозилпирофосфат-синтетазы, повышенная активность фосфорибозилпирофосфат-амидо-трансферазы, пониженная активность аденин-фосфорибозилтрансферазы.

Лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием 2,8-дигидроксиадениновых (2,8-ДГА) конкрементов в связи с пониженной активностью аденин-фосфорибозилтрансферазы.

Профилактика и лечение мочекаменной болезни, сопровождающейся образованием смешанных кальциево-оксалатных конкрементов на фоне гиперурикозурии, при неэффективности диетотерапии и повышенного потребления жидкости.

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)

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

Непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат)

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 $T_{½}$ 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-ЭГИС, 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

Согласно существующим сообщениям аллопуринол и оксипуринол проникают в грудное молоко. 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. Таким образом, препарат Аллопуринол-ЭГИС таблетки не рекомендуется в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Препарат следует принимать один раз в день после еды, запивая большим количеством воды. Если суточная доза превышает 300 мг или имеются нежелательные реакции со стороны ЖКТ, то дозу необходимо делить на несколько приемов. С помощью риски таблетки можно разделить на две одинаковые дозы.

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. При подборе дозы препарата рекомендуется использовать следующие режимы дозирования (в зависимости от выбранного режима дозирования рекомендуются таблетки по 100 мг или 300 мг).

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.

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

Дети и подростки от 3 лет до 15 лет

Рекомендуемая доза: 10-20 мг/кг/сутки. Для низких доз используются таблетки 100 мг, которые с помощью риски можно разделить на две одинаковые дозы по 50 мг. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг.

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

Пожилые пациенты

Поскольку специальные данные по применению аллопуринола в популяции людей 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 мониторировании функции почек (см. раздел *Взаимодействие с другими препаратами*)

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 разделе «Нарушения функции почек».

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

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 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 (≥1/10),
частые (от ≥1/100 до <1/10),
нечастые (от ≥1/1000 до <1/100),
редкие (от ≥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 паразитарные заболевания:
очень редкие: фурункулез.
Нарушения со стороны системы 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. раздел «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, гепато-спленомегалия, изменение результатов печеночных функциональных тестов, синдром исчезающих желчных протоков (разрушение или исчезновение внутрипеченочных желчных протоков). При развитии таких реакций в любой период лечения, Аллопуринол-ЭГИС следует немедленно отменить и никогда не возобновлять.
Генерализованные реакции гиперчувствительности развивались у больных с нарушенной функцией почек и (или) печени. Такие случаи иногда имели летальный исход.
очень редкие: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:
очень редкие: сахарный диабет, гиперлипидемия.
Нарушения психики:
очень редкие: депрессия.
Нарушения со стороны нервной системы:
очень редкие: кома, паралич, атаксия, нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль, дисгевзия.
Нарушения со стороны органа зрения:
очень редкие: катаракта, нарушения зрения, макулопатия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные расстройства:
очень редкие: головокружение (вертиго).
Нарушения со стороны сердца:
очень редкие: стенокардия, брадикардия.
Нарушения со стороны сосудов:
очень редкие: повышение артериального давления.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:
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: рецидивирующая 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;
очень редкие: ангионевротический отек, локальная медикаментозная сыпь, алопеция, обесцвечивание волос.
У пациентов, принимающих аллопуринол, наиболее распространены нежелательные реакции со стороны кожи. На фоне терапии препаратом эти реакции могут развиваться в любое время. Кожные реакции могут проявляться зудом, макулопапулезными и чешуйчатыми высыпаниями. В других случаях может развиться пурпура. В редких случаях наблюдается эксфолиативное поражение кожи (ССД/ТЭН). При развитии подобных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить. Если реакция со стороны кожи носит легкий характер, то после исчезновения этих изменений можно возобновить прием аллопуринола в меньшей дозе (например, 50 мг в сутки). Впоследствии дозу можно постепенно увеличить. При рецидивировании кожных реакций терапию аллопуринолом нужно прекратить и более не возобновлять, поскольку дальнейший прием препарата может привести к развитию более тяжелых реакций гиперчувствительности (см. «Нарушения со стороны иммунной системы»).

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной 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 молочной железы:

очень редкие: мужское бесплодие, эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата:

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. «Нарушения со стороны иммунной системы»).

Сообщения о возможных побочных реакциях

В случае возникновения побочных реакций, в том числе не указанных в данной инструкции, следует прекратить применение лекарственного средства.

В пострегистрационном периоде важна любая информация о возможных побочных реакциях, поскольку эти сообщения помогают постоянно отслеживать безопасность препарата. Сотрудники сферы здравоохранения обязаны сообщать о любых подозрениях на побочные реакции в органы местного фармаконадзора.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не сообщалось об отрицательном влиянии аллопуринола при приеме до 22,5 г.

Симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея и головокружение наблюдались при приеме 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.

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.

Теофиллин

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)

У пациентов, страдающих опухолевыми заболеваниями (кроме лейкозов) и получающих аллопуринол, наблюдалось усиленное подавление деятельности костного мозга циклофосфамидом и другими цитотоксическими препаратами. Тем не менее, согласно результатам контролируемых исследований, в которых приняли участие пациенты, получающие циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин и (или) мехлорэтамин (хлорметина гидрохлорид), сопутствующая терапия аллопуринолом не усиливала токсическое влияние этих цитотоксических препаратов.

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.

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 АПФ

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 ингибиторами АПФ, особенно при почечной недостаточности.

Тиазидные диуретики

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Бессимптомная гиперурикемия

Аллопуринол показан не во всех случаях гиперурикемии, протекающей без клинических проявлений. Сама по себе бессимптомная гиперурикемия не является показанием к применению аллопуринола. В таких случаях улучшение состояния пациентов может быть достигнуто благодаря изменениям в диете и потреблению жидкости наряду с устранением основной причины гиперурикемии.

Синдром лекарственной гиперчувствительности, ССД и ТЭН

На фоне применения аллопуринола поступали сообщения о развитии угрожающих жизни реакций со стороны кожи, такие как ССД и ТЭН. Пациентов следует информировать о симптомах этих реакций (прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырьками и поражением слизистых) и тщательно мониторировать их развитие. Наиболее часто ССД/ТЭН развиваются на первых неделях приема препарата. При наличии признаков и симптомов ССД/ТЭН препарат Аллопуринол-ЭГИС следует немедленно отменить и более не назначать!

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

Хроническое нарушение функции почек

Пациенты с хроническим нарушением функции почек имеют больший риск развития реакций гиперчувствительности, связанных с аллопуринолом, в том числе и ССД/ТЭН.

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, около 12% у корейцев и 1-2% у японцев и европейцев. Применение генотипирования для принятия решений о терапии аллопуринолом не исследовалось. Если известно, что пациент является носителем аллеля HLA-B*5801, то аллопуринол следует назначать только, если польза лечения превосходит риск. 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.

Нарушение функции печени и почек

При лечении пациентов с нарушенной функцией почек или печени дозу аллопуринола необходимо снизить. У пациентов, получающих лечение по поводу артериальной гипертензии или сердечной недостаточности (например, пациенты, принимающие диуретики или ингибиторы АПФ), может наблюдаться сопутствующее нарушение функции почек, поэтому аллопуринол в этой группе пациентов следует использовать с осторожностью.

Острый приступ подагры

Аллопуринол не следует применять до полного купирования острого приступа подагры, поскольку этим можно спровоцировать дополнительное обострение заболевания.

Аналогично терапии урикозурическими средствами, начало лечения аллопуринолом может спровоцировать острый приступ подагры. Для того чтобы избежать этого осложнения, рекомендуется проводить профилактическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами 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 подходящее нестероидное противовоспалительное средство.

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.

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.

Лактоза

Каждая 100 мг таблетка препарата Аллопуринол-ЭГИС содержит 50 мг лактозы. Следовательно, этот препарат не должны принимать пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо- и галактозной мальабсорбции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

На фоне терапии аллопуринолом наблюдалось развитие таких нежелательных реакций, как сонливость, головокружение (вертиго) и атаксия. Эти нежелательные явления могут повлиять на способность к управлению транспортными средствами и механизмами. Пациенты, принимающие препарат Аллопуринол-ЭГИС 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 и 300 мг.

Таблетки по 100 мг: По 50 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Таблетки по 300 мг: По 30 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонной пачке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Срок годности

5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Таблетки 100 мг: При температуре не выше 30 °С.

Таблетки 300 мг: При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, Hungary
Телефон: (36-1) 803-5555,
Факс: (36-1) 803-5529
Производитель
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия
1165 Budapest, Bokenyfoldi ut 118-120, Hungary (производство готовой лекарственной формы);
9900 Kormend, Matyas kiraly ut 65, Hungary (все стадии производства)
Претензии потребителей следует направлять по адресу:
ООО «ЭГИС-РУС»,
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8, телефон: (495) 363-39-66

Директор по регистрации лекарственных средств
Представительства ЗАО «Фармацевтический
завод ЭГИС» (Венгрия) г. Москва Творогова Е.В.