

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Аллопуринол Реневал, 100 мг, таблетки.

Аллопуринол Реневал, 200 мг, таблетки.

Аллопуринол Реневал, 300 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аллопуринол.

Аллопуринол Реневал, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг аллопуринола.

Аллопуринол Реневал, 200 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200 мг аллопуринола.

Аллопуринол Реневал, 300 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 300 мг аллопуринола.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с фаской, с риской. Допускается мраморность.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Аллопуринол Реневал показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 до 18 лет.

Взрослые

- при всех видах гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичной гиперурикемии различного происхождения, и клинических осложнениях гиперурикемии, в частности, выраженной подагре, уратной нефропатии, а также растворении и предупреждении образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней);
- при лечении рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта.

Дети и подростки от 3 до 18 лет

- при вторичной гиперурикемии различного происхождения;
- при вызванной мочевой кислотой нефропатии при лечении лейкоза;

- при врожденной ферментной недостаточности, синдроме Леша-Найхана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансферазы) и недостаточности аденинфосфорибозилтрансферазы.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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.

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.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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 4.4.).

Пациенты с нарушением 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 ($T_{1/2}$) этих соединений из плазмы крови. Следующая схема может служить ориентиром для коррекции дозы при недостаточности функции почек:

Клиренс креатинина	Суточная доза
> 20 мл/мин	Нормальная доза
10–20 мл/мин	100–200 мг/сут
< 10 мл/мин	100 мг/сут или удлинение интервалов дозирования

При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется принимать 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 мониторинге функции почек (см. раздел 4.5.).

Пациенты с нарушением 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 4.2.

Описанные меры могут уменьшить риск накопления ксантина и мочевой кислоты, осложняющего течение болезни (см. раздел 4.5.).

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.

Рекомендации по подбору дозы при реакциях со стороны кожи

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

Дети

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 0 до 3 лет

Препарат Аллопуринол Реневал противопоказан (см. раздел 4.3.).

Дети в возрасте от 3 до 15 лет

Рекомендуемая доза для детей и подростков до 15 лет: 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 на три приема в день.

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.

Способ применения

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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то дозу необходимо делить на несколько приемов.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аллопуринолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- печеночная недостаточность;
- хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии);
- острый приступ подагры;
- детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы);
- беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 других 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).

Особые указания

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

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 Реневал 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 (см. раздел 4.8.).

*Аллель HLA-B*5801*

Было установлено, что присутствие аллели HLA-B*5801 связано с развитием синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу и ССД/ТЭН. Частота присутствия аллели 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 аллели HLA-B*5801 перед началом лечения аллопуринолом у подгрупп пациентов с известным высоким распространением аллели 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 аллели 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 и пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленной отмены лечения при первом появлении таких симптомов.

ССД/ТЭН может развиваться и 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 (см. раздел 4.8.).

Нарушения функции печени или почек

У пациентов с нарушениями функции печени или почек следует применять сниженные дозы аллопуринола (см. раздел 4.2.). 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 аллопуринол 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 прием аллопуринола до полного купирования острого приступа подагры, поскольку этим можно спровоцировать дополнительное обострение заболевания. Аналогично терапии урикозурическими средствами, начало лечения препаратом Аллопуринол Реневал 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 (см. раздел 4.5.).

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 pH 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 тиреотропного гормона (ТТГ) ($> 5,5$ 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 $T_{1/2}$ 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, алкилгалогениды) 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 максимальной концентрации препарата в плазме крови ($C_{\max}$) и площади под кривой концентрация-время (AUC) диданозина приблизительно в два раза. $T_{1/2}$ 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 препарат Аллопуринол Реневал, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет больший риск для матери и плода, чем прием препарата.

Лактация

Аллопуринол и его метаболит оксипуринол выделяются в грудное молоко человека. Препарат Аллопуринол Реневал 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.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

На фоне терапии аллопуринолом наблюдалось развитие таких нежелательных реакций, как сонливость, головокружение (вертиго) и атаксия. Эти нежелательные явления могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. Пациенты, принимающие препарат Аллопуринол Реневал, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Для аллопуринола отсутствует современная клиническая документация, на основании которой возможно определить частоту нежелательных реакций. Частота нежелательных реакций может варьировать в зависимости от дозы и от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$,

но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Побочные действия аллопуринола, выявленные в пострегистрационном периоде, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов побочные действия, связанные с приемом аллопуринола, в большинстве случаев носят легкий характер. Частота выше при нарушениях функции почек и (или) печени.

Инфекции и инвазии

Очень редко – фурункулез.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко – 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

Нечасто – 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. «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 внутрипеченочных 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 Реневал следует немедленно отменить и никогда не возобновлять. Повторно начинать прием препарата пациентами с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН не следует. Кортикостероиды могут быть полезны при лечении реакций

гиперчувствительности со стороны кожи.

Генерализованные реакции гиперчувствительности развивались у больных с нарушенной функцией почек и (или) печени. Такие случаи иногда имели летальный исход; очень редко – ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома.

Ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому очень редко диагностировали после биопсии лимфоузлов по поводу генерализованной лимфаденопатии. Ангиоиммунобластная лимфаденопатия носит обратимый характер и регрессирует после прекращения терапии аллопуринолом.

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко – сахарный диабет, гиперлипидемия.

Психические нарушения

Очень редко – депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко – кома, паралич, атаксия, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль, дисгевзия.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко – катаракта, нарушения зрения, макулопатия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта

Очень редко – головокружение (вертиго).

Нарушения со стороны сердца

Очень редко – стенокардия, брадикардия.

Нарушения со стороны сосудов

Очень редко – повышение артериального давления.

Желудочно-кишечные нарушения

Нечасто – 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 редко – кровавая рвота, стеаторея, стоматит, изменения частоты дефекации и характера стула;

частота неизвестна – боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

редко – гепатит (включая некротическую и гранулематозную формы).

Нарушения функции печени могут развиваться без явных признаков генерализованной гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто – сыпь;

редко – тяжелые реакции со стороны кожи: ССД и ТЭН.

Реакции со стороны кожи являются наиболее частым видом реакций, они могут развиваться в любой момент времени в ходе лечения. Они могут представлять собой зудящую, макулопапулезную, иногда чешуйчатую или пурпурозную сыпь, в редких случаях эксфолиативные поражения, такие как ССД/ТЭН. Наибольший риск развития ССД и ТЭН или иных серьезных реакций гиперчувствительности отмечается в течение первых недель приема аллопуринола. Наилучшие результаты лечения таких реакций достигаются при ранней постановке диагноза и немедленном прекращении применения всех подозреваемых лекарственных средств. В случае развития такой реакции препарат Аллопуринол Реневал следует немедленно отменить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести прием аллопуринола может быть возобновлен в низкой дозе (такой как 50 мг/сут), которую можно постепенно увеличить. Было показано, что аллель HLA-B*5801 связан с риском развития зависящего от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Если реакция со стороны кожи возникает повторно, прием аллопуринола следует немедленно и окончательно прекратить, учитывая возможность развития более тяжелой гиперчувствительности (см. подраздел «Нарушения со стороны иммунной системы»). Если наличие ССД/ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности не может быть исключено, не следует возобновлять прием аллопуринола, вследствие возможности развития тяжелой или даже летальной реакции. Основой для принятия решения служит наличие клинического диагноза ССД/ТЭН. Если такие реакции развиваются в любой момент времени в ходе лечения, прием аллопуринола необходимо немедленно и окончательно прекратить; очень редко – 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 редко – миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Редко – мочекаменная болезнь;

очень редко – гематурия, азотемия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Очень редко – мужское бесплодие, эректильная дисфункция, гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень редко – 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»).

Лабораторные и инструментальные данные

Часто – повышение уровня ТТГ.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Адрес: Z00T6E5, г. Астана, ул. А. Иманова, 13.

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5.

Телефон: (+374 10) 23-16-82, 23-08-96, (+ 374 60) 83-00-73

Телефон горячей линии отдела мониторинга безопасности лекарственных средств:
(+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а.

Телефон: + 375 (17) 231-85-14

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242-00-29

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики.

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25.

Телефон: + 996 (312) 21-92-78

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg>

4.9. 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 б-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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M04AA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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-гуанинфосфорибозилтрансферазы. Другие метаболиты аллопуринола – аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Аллопуринол активен при пероральном применении. Он быстро всасывается из верхних отделов ЖКТ. По данным фармакокинетических исследований аллопуринол определяется в крови уже через 30–60 минут после приема. Биодоступность аллопуринола варьирует от 67 % до 90 %. $C_{\max}$ 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. $C_{\max}$ 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 литр/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 $T_{1/2}$ 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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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.

Лица пожилого возраста

У пожилых пациентов значительные изменения фармакокинетических свойств аллопуринола маловероятны. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией почек (см. раздел 5.2., подраздел «Почечная недостаточность»).

5.3. Данные доклинической безопасности

Мутагенность

Цитогенетические исследования показали, что аллопуринол не вызывает хромосомных aberrаций в клетках крови человека *in vitro* в концентрациях до 100 мкг/мл и *in vivo* в дозах до 600 мг/сут при средней продолжительности периода применения 40 месяцев. Аллопуринол не образует нитрозосоединений *in vitro* и не вызывает трансформации лимфоцитов *in vitro*.

Результаты биохимических и иных цитологических исследований определенно свидетельствуют о том, что аллопуринол не обладает вредным воздействием на дезоксирибонуклеиновую кислоту на любой стадии клеточного цикла и не является мутагенным.

Канцерогенность

Не было обнаружено признаков канцерогенности у мышей и крыс, подвергавшихся воздействию аллопуринола в течение периода до 2 лет.

Тератогенность

В одном исследовании на мышах, получавших внутривбрюшинно на 10 или 13 день беременности аллопуринол в дозе 50 или 100 мг/кг, наблюдались аномалии развития плода, однако, в сходном исследовании на крысах, получавших на 12 день беременности аллопуринол в дозе 120 мг/кг, аномалий не наблюдалось. Обширные исследования перорального введения высоких доз аллопуринола – на мышах в дозах до 100 мг/кг/сут, на крысах в дозах до 200 мг/кг/сут и на кроликах в дозах до 150 мг/кг/сут на 8–16 день беременности – не выявили тератогенного действия.

Исследование *in vitro*, в котором для выявления эмбриотоксичности использованием культуры слюнных желез мышинных эмбрионов, показало, что вероятность эмбриотоксического действия аллопуринола, не сопровождающегося одновременным токсическим действием на организм матери, очень низка.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Целлюлоза микрокристаллическая;
- крахмал кукурузный;
- карбоксиметилкрахмал натрия тип А;

- повидон К30;
- магния стеарат;
- кремния диоксид коллоидный (аэросил).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 15, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной (для дозировок 100 мг, 200 мг).

По 10, 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной (для дозировки 300 мг).

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 контурных ячейковых упаковок по 10, 15, 20, 30 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары (для дозировок 100 мг, 200 мг).

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 контурных ячейковых упаковок по 10, 15 таблеток с листком-вкладышем помещают в пачку из картона для потребительской тары (для дозировки 300 мг).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»
633621, Новосибирская обл., Сузунский район, рп. Сузун, ул. Комиссара Зяткова, д. 18.
Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Российской Федерации

Российская Федерация

Акционерное общество «Производственная фармацевтическая компания Обновление»

630096, г. Новосибирск, ул. Станционная, д. 80.

Тел./факс: 8 (800) 200-09-95.

e-mail: pretenzii@pfk-obnovlenie.ru

В Республике Казахстан, Республике Армения, Республике Беларусь, Кыргызской Республике

Республика Казахстан

ТОО «Фармагейт-Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Алмалинский район, Проспект Абая, дом 153, кв. 38, почтовый индекс 050000

Тел.: +7 777 788 3809

e-mail: saldibekova@pharmagate.co.uk

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Аллопуринол Реневал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>