

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милурит, 150 мг, таблетки

Милурит, 200 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: аллопуринол

Милурит, 150 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 150 мг аллопуринола.

Милурит, 200 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 200 мг аллопуринола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия карбоксиметилкрахмал (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Милурит, 150 мг, таблетки

Овальные таблетки белого или серовато-белого цвета, с риской на одной и с гравировкой стилизованной буквы Е и числа 353 на другой стороне, без или почти без запаха.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

Милурит, 200 мг, таблетки

Овальные таблетки белого или серовато-белого цвета, с глубокой клинообразной риской „SNAP” на одной и с гравировкой стилизованной буквы Е и числа 354 на другой стороне, без или почти без запаха.

Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Взрослые:

- 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:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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 1–31–3 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.

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

Дети и подростки

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).

Особые группы пациентов

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 4.4).

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 4.5)

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 мочекислот 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.

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.

Способ применения

Внутрь.

Препарат следует принимать один раз в день после еды, запивая большим количеством воды.

Препарат 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 и к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- острый приступ подагры,
- детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы).
- беременность и период лактации (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 ангиотензин-превращающего 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 периода полувыведения ($T_{1/2}$) этих соединений из плазмы крови).

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

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 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 применение аллопуринола до полного купирования острого приступа подагры, поскольку этим можно спровоцировать дополнительное обострение заболевания.

Аналогично терапии урикозурическими средствами, начало лечения препаратом Милурит 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).

Следует избегать одновременного применения аллопуринола с 6-меркаптопурин или азатиоприном, поскольку были получены сообщения о случаях с летальным исходом (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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит карбоксиметилкрахмал.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну таблетку, то есть по сути не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

6-меркаптопурин и азатиоприн

Азатиоприн метаболизируется в 6-меркаптопурин, который инактивируется под действием ксантиноксидазы. Когда 6-меркаптопурин или азатиоприн применяются одновременно с аллопуринолом, который является ингибитором ксантиноксидазы, ингибирование ксантиноксидазы продлевает их активность.

При назначении азатиоприна и 6-меркаптопурина одновременно с аллопуринолом, концентрации 6-меркаптопурина и азатиоприна в сыворотке крови могут достигать токсических уровней с последующим развитием угрожающей жизни панцитопенией и миелосупрессией. Следует избегать одновременного применения аллопуринола с 6-меркаптопурином или азатиоприном. Если установлена клиническая необходимость совместного применения с 6-меркаптопурином или азатиоприном, дозу следует уменьшить на одну четверть (25%) от стандартной дозы 6-меркаптопурина или азатиоприна. А также необходимо обеспечить частый гематологический мониторинг (см. раздел 4.4).

Пациентам следует рекомендовать сообщать о любых признаках или симптомах угнетения костного мозга (необъяснимые синяки или кровотечения, боль в горле, лихорадка) (см. раздел 4.5).

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.

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)

При одновременном применении аллопуринола с цитостатическими препаратами (такими как циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил галогениды) дискразии крови (изменение концентрации клеточных элементов 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 АПФ

Одновременное применение ингибиторов АПФ 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.

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 гидрохлоротиазид, 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 Милурит, 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 Милурит таблетки 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.

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 управления транспортными средствами и работы с механизмами. Пациенты, принимающие препарат Милурит 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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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.

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.

Табличное резюме нежелательных реакций

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 $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), очень редкие ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных).

Класс систем органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень редкие	Фурункул

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редкие	Агранулоцитоз ¹ Апластическая анемия ¹ Тромбоцитопения ¹ Гранулоцитоз Лейкопения Лейкоцитоз Эозинофилия и истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечастые	Гиперчувствительность ²
	Очень редкие	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома ³ Анафилактическая реакция
Нарушения 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 Парестезия Сонливость Головная боль Извращение вкуса (дисгевзия)
	Частота неизвестна	Асептический менингит
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редкие	Катаракта Нарушение зрения Макулопатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Очень редкие	Головокружение с ощущением вращения (вертиго)
Нарушения со стороны сердца	Очень редкие	Стенокардия Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Очень редкие	Артериальная гипертензия
Желудочно-кишечные нарушения	Нечастые	Рвота ⁴ Тошнота ⁴ Диарея
	Очень редкие	Кровавая рвота Стеаторея Стоматит Изменение ритма дефекации
	Частота неизвестна	Боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечастые	Изменения функциональных проб печени ⁵
	Редкие	Гепатит (включая некроз печени и гранулематозный гепатит) ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Частые	Сыпь
	Редкие	ССД / ТЭН ⁶

	Очень редкие	Ангионевротический отек ⁷ Медикаментозная сыпь Выпадение волос Изменение цвета волос
	Частота неизвестна	Лихеноидная лекарственная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень редкие	Мышечная боль
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редкие	Мочекаменная болезнь
	Очень редкие	Гематурия Азотемия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редкие	Мужское бесплодие Эректильная дисфункция Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редкие	Отеки Чувство общего недомогания Астения Лихорадка ⁸
Лабораторные и инструментальные данные	Частые	Повышение уровня ТТГ ⁹

¹ 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 (см. разделы 4.2 и 4.4).

² Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая кожные реакции с отслойкой эпидермиса, лихорадкой, лимфаденопатией, артралгией и (или) эозинофилией (в том числе ССД и 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, гепато-спленомегалия, 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, Милурит 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 (см. раздел 4.4).

³ Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома была описана очень редко в случаях после биопсии генерализованной лимфаденопатии. По-видимому, она обратима при прекращении применения аллопуринола. ⁴ 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.

⁵ Нарушения функции печени могут развиваться без явных признаков генерализованной гиперчувствительности.

⁶ 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 и ТЭН. Наибольший риск развития ССД и ТЭН или иных серьезных реакций гиперчувствительности отмечается в течение первых недель применения 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 Милурит следует немедленно отменить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (такой как 50 мг/сут), которую можно постепенно увеличить. Было показано, что аллель HLA-B*5801 связана с риском развития зависящего от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Использование генотипирования в качестве инструмента скрининга с целью принятия решений относительно лечения аллопуринолом в практику не внедрено. 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»). Если наличие ССД/ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности не может быть исключено, НЕ СЛЕДУЕТ возобновлять применение 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, применение аллопуринола необходимо немедленно и окончательно прекратить.

⁷ Описано развитие ангионевротического отека в сочетании с признаками и симптомами более генерализованной реакции гиперчувствительности, а также и без их наличия.

⁸ 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*).

⁹ Повышение уровня ТТГ, наблюдавшееся в соответствующих исследованиях, не влияло на уровень тироксина (Т4) и не указывало на появление субклинического гипотиреоза.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375-(17)-242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

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

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

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

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

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 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M04AA01

Механизм действия, 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-гуанин фосфорибозил-трансферазы. 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 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 $T_{1/2}$ 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 внутрь аллопуринола выводится через кишечник в неизменном 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 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.

Характеристики отдельных групп 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. подраздел *Почечная недостаточность*).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

целлюлоза микрокристаллическая
натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)
желатин
магния стеарат
кремния диоксид коллоидный безводный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30 или 50 таблеток во флаконе из коричневого стекла с ПЭ крышкой с контролем первого вскрытия и амортизатором гармошкой. 1 флакон в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

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. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

Телефон: (36-1) 803-5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д. 19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66.

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Казахстан

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Казахстан

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г.

Телефон: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33.

Электронная почта: egis@egis.kz

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.

Телефон: +374-10-574686.

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001049)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

V_0010