ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛОПУРИНОЛ

(ALLOPURINOL)

Склад:

діюча речовина: алопуринол;

1 таблетка містить алопуринолу (у перерахуванні на 100 % суху речовину) – 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, з фаскою і рискою.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при подагрі. Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. Алопуринол. **Код АТХ** М04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алопуринол – протиподагричний препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти та її солей в організмі. Препарат має специфічну здатність інгібувати фермент ксантиноксидазу, що бере участь у перетворенні гіпоксантину в ксантин та ксантину в сечову кислоту. Внаслідок цього знижується вміст уратів у сироватці крові, що запобігає їх відкладенню у тканинах та нирках.

Алопуринол в організмі перетворюється в оксипуринол (алоксантин), який також перешкоджає утворенню сечової кислоти, але за активністю поступається алопуринолу.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо алопуринол всмоктується швидко та повністю. Практично не абсорбується в шлунку, всмоктування відбувається у дванадцятипалій кишці та у верхній частині тонкого кишечника. У результаті метаболізму утворюється головний фармакологічно активний метаболіт оксипуринол. Максимальні рівні оксипуринолу досягаються через

3-4 години, швидкість утворення залежить від ступеня та швидкості індивідуального пресистемного метаболізму. Алопуринол та оксипуринол практично не зв’язуються з білками крові. Період напіввиведення алопуринолу з плазми крові становить приблизно 40 хвилин, оксипуринолу – 17-21 години. 80 % алопуринолу та оксипуринолу виводяться нирками, 20 % – через кишечник. При нирковій недостатності період напіввиведення оксипуринолу збільшується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дорослих:

· гіперурикемія (з рівнем сечової кислоти в сироватці крові 500 мкмоль/л (8,5 мг/100 мл) та вище, яка не контролюється дієтою);

· захворювання, спричинені підвищенням рівня сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній сечокам’яній хворобі;

· вторинна гіперурикемія різної етіології, в т.ч. при псоріазі;

· первинна та вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі);

· цитотоксична терапія неопластичних та мієлопроліферативних захворювань.

Для дітей:

· уратна нефропатія в результаті лікування лейкемії;

· вторинна гіперурикемія різної етіології;

· вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Нієна (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та вроджений дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази.

Протипоказання.

· Гіперчутливість до алопуринолу або до інших компонентів препарату;

· тяжкі порушення функції печінки або нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв);

· гострий напад подагри.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти кумаринового типу − посилення ефекту варфарину та інших кумаринів, тому

потрібний частіший контроль показників коагуляції, а також можливе зниження дози антикоагулянтів.

Азатіоприн, меркаптопурин − азатіоприн метаболізується до 6-меркаптопурину, який інактивується під дією ксантиноксидази. Якщо 6-меркаптопурин або азатіоприн застосовувати одночасно з алопуринолом, інгібітором ксантиноксидази, пригнічення ксантиноксидази подовжує їх активність. Як наслідок, концентрації 6-меркаптопурину або азатіоприну в сироватці крові можуть досягати токсичних рівнів з наступною небезпечною для життя панцитопенією та мієлосупресією. Тому слід уникати одночасного застосування алопуринолу з 6-меркаптопурином або азатіоприном. Якщо одночасне застосування з 6-меркаптопурином або азатіоприном є клінічно необхідним, дозу слід зменшити до однієї чверті (25 %) звичайної дози 6-меркаптопурину або азатіоприну та забезпечити частий гематологічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про будь-які ознаки або симптоми пригнічення кісткового мозку (незрозумілі синці або кровотечі, біль у горлі, гарячка).

Відарабін (аденіну арабінозид) − подовжується період напіввиведення останнього з ризиком підвищення його токсичності. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Саліцилати (великі дози), урикозуричні препарати (наприклад, *сульфінпіразон, пробенецид, бензбромарон*) − можливе зниження терапевтичної ефективності алопуринолу через прискорення виведення його основного метаболіту оксипуринолу. Також алопуринол уповільнює виведення пробенециду. Слід скоригувати дози алопуринолу.

Хлорпропамід − при порушенні функції нирок підвищується ризик тривалої гіпоглікемії, оскільки алопуринол та хлорпропамід можуть конкурувати за екскрецію в ниркових канальцях, що може потребувати зниження дози хлорпропаміду.

Фенітоїн − алопуринол може пригнічувати метаболізм фенітоїну в печінці; клінічна значущість цієї взаємодії невідома.

Теофілін, кофеїн − алопуринол у високих дозах пригнічує метаболізм та підвищує плазмову концентрацію теофіліну, кофеїну. Слід на початку лікування алопуринолом або при підвищенні його дози контролювати рівні теофіліну в плазмі крові.

Ампіцилін, амоксицилін − підвищується частота виникнення алергічних реакцій, в т.ч. шкірних висипань у пацієнтів, які отримують одночасно алопуринол, порівняно з пацієнтами, які не отримують таку комбінацію. Тому пацієнтам, які приймають алопуринол, слід застосовувати інші антибіотики.

Циклоспорин − можливе підвищення концентрації циклоспорину в плазмі крові та, відповідно, підвищення його токсичності, особливо нефротоксичності.

Цитостатики (наприклад, *циклофосфамід, доксорубіцин, блеоміцин, прокарбазин, мехлоретамін*) − підвищений ризик мієлосупресії у пацієнтів з неопластичними захворюваннями (крім лейкемії) при застосуванні з алопуринолом, ніж при окремому застосуванні цих лікарських засобів, тому показники крові слід контролювати через короткі інтервали часу. Проте в добре контрольованих клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували ці цитостатики, не було показано, що алопуринол призводив до збільшення токсичності цитостатиків.

Диданозин − алопуринол підвищує ризик його токсичності; у здорових добровольців і ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували диданозин, C_{max} диданозину у плазми крові та значення АУК збільшувалися приблизно в два рази при супутній терапії з алопуринолом (300 мг/добу), термінальний період напіввиведення не змінювався. Одночасне застосування цих препаратів зазвичай не рекомендується. Якщо супутнє застосування є неминучим, може знадобитися зменшення дози диданозину, стан пацієнтів слід ретельно контролювати.

Діуретики, в т.ч. тіазидні, та пов'язані з ними препарати − підвищується ризик розвитку реакцій гіперчутливості, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок. Повідомлялося про взаємодію між алопуринолом і фуросемідом, що призводила до підвищення концентрації уратів в сироватці крові та оксипуринолу в плазмі крові.

Капецитабін − виробник капецитабіну рекомендує уникати його сумісного застосування з алопуринолом.

Інгібітори АПФ, у т.ч. *каптоприл* − підвищений ризик розвитку гематотоксичних реакцій, таких як лейкопенія, і реакцій гіперчутливості, в т.ч. шкірних реакцій, особливо при хронічній нирковій недостатності.

Антациди − алопуринол бажано приймати за 3 години до прийому гідроксиду алюмінію.

Особливості застосування.

Гіперчутливість.

Реакції гіперчутливості при застосуванні алопуринолу можуть проявлятися по-різному, в т.ч. макулопапульозним висипом, небезпечними для життя реакціями (синдромом Стівенса-Джонсона (SJS), токсичним епідермальним некролізом (TEN), гіперсенситивним синдромом, відомим як DRESS-синдром (медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами)). Слід НЕГАЙНО припинити застосування алопуринолу при перших проявах шкірних висипань або при будь-яких інших ознаках гіперчутливості (ураження слизових оболонок очей, ротової порожнини або статевих органів, гарячка, лімфаденопатія, ерозії шкіри), щоб запобігти розвитку більш серйозних реакцій гіперчутливості. Якщо в будь-який час впродовж лікування розвивається DRESS-синдром або SJS/TEN, алопуринол слід відмінити НАЗАВЖДИ. Можливе застосування кортикостероїдів для лікування реакцій гіперчутливості.

Найвищий ризик виникнення SJS/TEN спостерігається впродовж перших тижнів лікування.

HLA-B*5801 алель.

У ретроспективних фармакогенетичних дослідженнях випадок-контроль наявність HLA-B*5801 алелі була ідентифікована як генетичний фактор ризику (генетичний маркер) для алопуринол-асоційованих SJS/TEN (і, можливо, для інших серйозних реакцій гіперчутливості) для китайців хань, тайців, корейців, японців та пацієнтів європейського походження. Частота присутності цього генетичного маркера в різних етнічних групах значно відрізняється (від 20-30 % носіїв алелі серед китайців хань, африканців, індіанців до 12 % у популяції корейців і до 1-2 % у представників європеоїдної раси, японців).

Якщо пацієнт є відомим носієм алелі HLA-B*5801, застосування алопуринолу не слід розпочинати. Якщо немає ніяких інших прийнятних терапевтичних можливостей, питання про призначення алопуринолу може розглядатися тільки тоді, коли очікувана користь від лікування переважає можливі ризики.

Пацієнти з *хронічними порушеннями функції нирок і супутнім застосуванням діуретиків*, зокрема тіазидів, можуть мати підвищений ризик розвитку алопуринол-асоційованих реакцій гіперчутливості, включаючи SJS/TEN.

Необхідна особлива пильність щодо появи ознак DRESS-синдрому або SJS/TEN. Пацієнт повинен бути проінформований про необхідність негайного та остаточного припинення лікування алопуринолом при перших проявах симптомів гіперчутливості.

Слід з особливою обережністю застосовувати алопуринол:

· при порушенні функції нирок та печінки − потрібний постійний нагляд лікаря, дози алопуринолу слід знижувати, враховуючи відповідні рекомендації;

· при раніше встановлених порушеннях гемопоезу;

· пацієнтам з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю, які отримують інгібітори АПФ та/або діуретики, через можливість супутніх порушень функції нирок.

Безсимптомна гіперурикемія, як правило, не вважається показанням для застосування алопуринолу, оскільки зазвичай достатньо дотримання відповідної дієти та адекватного питного режиму.

Препарат не рекомендується застосовувати при рівні сечової кислоти нижче 500 мкмоль/л (відповідає 8,5 мг/100 мл) при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності тяжкого ураження нирок. Не слід вживати продукти з високим вмістом пуринів (наприклад, субпродукти: нирки, мозок, печінка, серце і язик; м’ясні навари та алкоголь, особливо пиво).

При лікуванні алопуринолом необхідно підтримувати діурез на рівні не менше 2 л/добу, при цьому реакція сечі має бути нейтральною або слабколужною, оскільки це запобігає преципітації уратів та утворенню конкрементів. З цією метою алопуринол можна призначати у поєднанні з препаратами, що олужнюють сечу.

Гострий напад подагри: лікування алопуринолом не слід починати до його повного купірування, оскільки можуть бути спровоковані подальші напади.

На початку лікування алопуринолом, як і іншими урикозуричними препаратами, можливі гострі напади подагри внаслідок мобілізації великої кількості сечової кислоти. Тому бажано впродовж принаймні перших 4 тижнів з метою профілактики нападів подагри одночасно застосовувати нестероїдні протизапальні засоби (крім аспірину або саліцилатів) або колхіцин.

Якщо гострий напад подагри виникає у пацієнтів, які вже приймають алопуринол, лікування препаратом слід продовжувати в тій самій дозі, а гострий напад лікувати відповідними протизапальними засобами.

Рівень сечової кислоти у сироватці крові слід перевіряти через регулярні проміжки часу.

Ксантинові депозити: в умовах, коли швидкість утворення уратних формувань значно зростає (наприклад, при радіотерапії або хіміотерапії злоякісних захворювань, при синдромі Леша-Нієна), абсолютна концентрація ксантину в сечі в рідких випадках може суттєво підвищитися та спричинити його відкладення у сечовивідних шляхах. Цей ризик може бути зведений до мінімуму шляхом адекватної гідратації для підтримання достатнього діурезу, для досягнення оптимального розведення сечі та шляхом олужнювання сечі.

Для запобігання гіперурикемії пацієнтам з неопластичними захворюваннями, синдромом Леша-Нієна рекомендується призначати алопуринол до початку радіотерапії або хіміотерапії. В таких випадках слід застосовувати мінімальну ефективну дозу.

Адекватна терапія алопуринолом може спричинити *розчинення великих уратних каменів в нирках* та потрапляння їх у сечовивідні шляхи (ниркова коліка) з можливою їх закупоркою.

Порушення функції щитовидної залози

При тривалій терапії алопуринолом у пацієнтів (5,8 %) спостерігалося збільшення кількості тиреотропного гормону (ТТГ) (>5,5 мкМО/мл (μIU/ml)). Необхідна обережність при застосуванні алопуринолу пацієнтам із порушенням функції щитовидної залози.

Слід уникати одночасного застосування алопуринолу з 6-меркаптопурином або азатіоприном, оскільки були повідомлення про летальні випадки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблетки Алопуринолу містять *лактозу*. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Немає достатніх даних щодо застосування алопуринолу у період вагітності. Оскільки алопуринол впливає на метаболізм пурину, а потенційний ризик для людини невідомий, алопуринол протипоказано застосовувати у період вагітності.

Алопуринол проникає у грудне молоко, тому препарат не слід приймати у період годування груддю. При необхідності застосування препарату грудне вигодовування слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

До з’ясування індивідуальної реакції на препарат необхідно утримуватися від керування транспортними засобами або іншими механізмами через можливість виникнення запаморочення або сонливості, атаксії.

Спосіб застосування та дози.

Приймати після їди, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води.

Дорослим та дітям віком від 10 років добову дозу визначати індивідуально залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові. **Алопуринол слід застосовувати в низьких дозах, наприклад 100 мг/добу, щоб зменшити ризик розвитку побічних реакцій і збільшувати дозу лише у разі незадовільного рівня уратів в сироватці крові. Слід бути особливо обережними при порушеній функції нирок.**

Зазвичай добова доза становить 100-300 мг/добу. За необхідності початкову дозу поступово підвищувати на 100 мг кожні 1-3 тижні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза зазвичай становить 200-600 мг/добу. В окремих випадках дозу препарату можна підвищити до 600-800 мг/добу.

Якщо добова доза перевищує 300 мг, її слід розподілити на 2-4 рівних прийоми.

При підвищенні дози необхідно проводити контроль рівня оксипуринолу в сироватці крові, який не має перевищувати 15 мкг/мл (100 мкмоль).

Максимальна разова доза становить 300 мг, максимальна добова доза – 800 мг.

Дітям віком від 3 до 6 років призначати у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла, *віком від 6 до 10 років* – 10 мг/кг маси тіла. Кратність прийому становить 3 рази на добу, максимальна добова доза – 400 мг.

Ниркова недостатність

Лікування слід починати з добової дози 100 мг та підвищувати тільки у випадку недостатньої ефективності препарату. При підборі дози слід керуватися показником кліренсу креатиніну:

Кліренс креатиніну	***Добова доза Алопуринолу***
Більше 20 мл/хв	Стандартна доза 100-300 мг
10-20 мл/хв	100-200 мг
Менше 10 мл/хв	100 мг або вищі дози з більшими інтервалами між прийомами (через 1-2 або більше днів залежно від стану пацієнта та функціональної здатності нирок)

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, після кожного сеансу гемодіалізу (2-3 рази на тиждень) слід застосовувати 300-400 мг Алопуринолу.

Для профілактики гіперурикемії при цитотоксичній терапії неопластичних та мієлопроліферативних захворювань Алопуринол призначати по 400 мг/добу. Препарат слід приймати за 2-3 дні до початку або одночасно з антибластомною терапією та продовжувати прийом впродовж кількох днів після закінчення специфічного лікування.

Важливо забезпечити адекватну гідратацію для підтримки оптимального діурезу та олужнювати сечу для збільшення розчинності уратів у сечі.

Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання.

Пацієнти літнього віку

За відсутності конкретних даних слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

При *порушенні функції печінки* дозу препарату слід зменшувати до мінімальної ефективної.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям віком до 3 років.

Передозування.

Повідомлялося про прийом 22,5 г алопуринолу без подальших негативних реакцій. Після прийому 20 г алопуринолу в іншого пацієнта спостерігалися такі симптоми як нудота, блювання, діарея і запаморочення. Після тривалого прийому 200-400 мг алопуринолу на добу пацієнтами з порушеннями функції нирок описані тяжкі симптоми інтоксикації (шкірні реакції, гарячка, гепатит, еозинофілія і загострення ниркової недостатності).

Абсорбція великої кількості алопуринолу може призводити до значного пригнічення активності ксантиноксидази, що не повинно спричиняти ніяких небажаних ефектів. Проте у випадку одночасного застосування з аденіном арабінозидом, 6-меркаптопурином або азатіоприном підвищується токсичність цих препаратів і прийом алопуринолу супроводжується значною побічною дією.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість, абдомінальний біль. В окремих випадках − ниркова недостатність, гепатит.

Лікування: симптоматичне, слід застосовувати підтримуючі заходи. Адекватна гідратація для підтримання оптимального діурезу сприяє екскреції алопуринолу та його метаболітів. За необхідності – гемодіаліз. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями при застосуванні алопуринолу є шкірні висипи. Частота побічних реакцій зростає при порушенні функції нирок та/або печінки або при одночасному застосуванні з ампіциліном або амоксициліном.

Частота розвитку побічних реакцій може залежати від захворювання, від отриманої дози, а також від взаємодії з іншими лікарськими засобами.

На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри через

мобілізацію сечової кислоти з подагричних вузликів та інших депо.

Оцінка побічних реакцій базується на інформації про їх частоту: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 1/10 000 до < 1/1000), дуже рідко (< 1/10 000), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Система крові та лімфатична система (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або печінки).

Рідко:

· тяжке ушкодження кісткового мозку (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія).

Дуже рідко:

· лейкопенія, лейкоцитоз, гранулоцитоз, еозинофілія, гемолітична анемія, порушення згортання крові, гостра істинна еритроцитарна аплазія.

Імунна система.

Рідко:

· реакції гіперчутливості, у т.ч. шкірні реакції.

Дуже рідко:

· лімфаденопатія, в т.ч. ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома (зазвичай оборотна при відміні препарату); анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок;

· артралгія.

Повідомлялося про розвиток гіперсенситивного синдрому уповільненого типу (DRESS-синдрому) з гарячкою, висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепато-спленомегалією, абнормальними тестами функції печінки та синдромом зникнення жовчних шляхів (руйнування і зникнення внутрішньопечінкових жовчних проток), що відбуваються в різних комбінаціях. Інші органи також можуть бути ушкоджені (наприклад, печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард, товста кишка). При виникненні таких реакцій (це може трапитися в будь-який час впродовж лікування) застосування алопуринолу слід скасувати негайно і назавжди.

Пацієнтам із синдромом гіперчутливості та SJS/TEN не слід проводити повторне лікування. Кортикостероїди можуть бути корисними для усунення шкірних реакцій гіперчутливості. При виникненні генералізованих реакцій гіперчутливості зазвичай спостерігаються порушення функції нирок та/або печінки, особливо у випадку летального наслідку.

Шкіра та підшкірна клітковина.

Часто;

· висип.

Рідко:

· ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Дуже рідко:

· ангіоедема (може виникати з/без симптомів генералізованої реакції гіперчутливості), фіксована медикаментозна еритема, алопеція, знебарвлення/зміна кольору волосся.

Невідомо:

· ліхеноїдна медикаментозна реакція.

Шкірні реакції є найбільш поширеними реакціями і можуть виникнути в будь-який період лікування. Вони можуть проявлятися у вигляді свербежу, макулопапульозного, пурпуроподібного висипу, іноді з лущенням, і рідко у вигляді ексфоліативного дерматиту, такого як синдром Стівенса-Джонсона (SJS) та токсичний епідермальний некроліз (TEN). Найвищий ризик розвитку SJS/TEN або інших серйозних реакцій гіперчутливості існує впродовж перших тижнів лікування. Найкращі результати купірування таких реакцій досягаються завдяки ранній діагностиці та негайному припиненню застосування будь-якого підозрюваного препарату. Прийом алопуринолу слід негайно припинити при виникненні таких реакцій. Після усунення легких реакцій застосування алопуринолу за необхідності можна відновити в низькій дозі (наприклад, 50 мг/добу) з поступовим її підвищенням. Було показано, що наявність алелі HLA-B*5801 пов’язана з ризиком розвитку алопуринол-асоційованого синдрому гіперчутливості і SJS/TEN. Доказовість генотипування як скринінгового інструменту для прийняття рішень щодо лікування алопуринолом не встановлена. Якщо при застосуванні алопуринолу висипи рецидивують, препарат слід негайно відмінити, оскільки можуть виникнути більш серйозні реакції гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції. Імунна система»). Якщо розвиток SJS/TEN або інших серйозних реакцій гіперчутливості не можна виключити, не слід повторно застосовувати алопуринол через можливість тяжкої реакції або навіть летального наслідку. Клінічний діагноз SJS/TEN залишається основою для прийняття рішення. Якщо такі реакції виникають будь-коли під час лікування, застосування алопуринолу слід негайно та назавжди припинити.

Інфекції та інвазії.

Дуже рідко:

· фурункульоз.

Метаболічні порушення.

Дуже рідко:

· цукровий діабет, гіперліпідемія.

На початку лікування можливі реактивні напади подагри.

Психічні порушення.

Дуже рідко:

· депресія.

Нервова система.

Дуже рідко:

· головний біль, атаксія, кома, нейропатії, судоми, периферичні неврити, парестезії, паралічі, сонливість, спотворення смакових відчуттів;

· запаморочення.

Невідомо:

· асептичний менінгіт.

Органи зору.

Дуже рідко:

· катаракта (особливо у пацієнтів літнього віку, при тривалому застосуванні високих доз), макулопатія, порушення зору.

Органи слуху та вестибулярний апарат.

Дуже рідко:

· вертиго.

Серцево-судинна система.

Дуже рідко:

· стенокардія, брадикардія, артеріальна гіпертензія;

· васкуліти.

Травний тракт.

Нечасто:

· нудота, блювання (можна уникнути, приймаючи алопуринол після їжі), діарея.

Дуже рідко:

· зміна ритму дефекації, стоматит, стеаторея, гематемезис;

· абдомінальний біль.

Гепатобіліарна система.

Нечасто:

· безсимптомне підвищення показників печінкових функціональних тестів.

Дисфункція печінки (зазвичай оборотна при відміні препарату) може виникати без явних ознак генералізованих реакцій гіперчутливості.

Рідко:

· гепатит (включаючи гепатонекроз та гранулематозний гепатит), гострий холангіт.

Сечовидільна система.

Дуже рідко:

· інтерстиціальний нефрит, гематурія, уремія;

· нефролітіаз.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз.

Дуже рідко:

· Гінекомастія, імпотенція, чоловіче безпліддя;

· нічна полюція.

Опорно-рухова система та сполучна тканина.

Дуже рідко:

· міопатія/міалгія, ксантинові відкладення у тканинах, у тому числі в м’язах.

Загальні порушення.

Дуже рідко:

· Астенія, гарячка, відчуття нездужання, набряки.

Гарячка може виникати з/без симптомів генералізованих реакцій гіперчутливості.

Лабораторні дослідження

Часто:

· Підвищення рівня ТТГ в крові.

Виявлення підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у відповідних дослідженнях не свідчило про будь-який вплив на рівні вільного T_4 або виявлялися рівні ТТГ, що вказували на субклінічний гіпотиреоз.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього

лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Товариство з обмеженою відповідальністю «Агрофарм».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Україна, 08200, Київська обл., м. Ірпінь, вул. Центральна, 113-А.