ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АЛОПУРИНОЛ-ЗДОРОВ’Я

(ALLOPURINOL-ZDOROVYE)

Склад:

діюча речовина: allopurinol;

1 таблетка містить алопуринолу 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; крохмаль кукурудзяний; повідон; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при подагрі. Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. Алопуринол.

Код АТХ М04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алопуринол є інгібітором ксантиноксидази. Алопуринол і його основний метаболіт оксипуринол знижують рівень сечової кислоти у плазмі крові та сечі шляхом інгібування ксантиноксидази — ферменту, що каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і ксантину до сечової кислоти. Окрім пригнічення катаболізму пуринів у деяких, але не у всіх пацієнтів з гіперурикемією, біосинтез пуринів *de novo* пригнічується через оборотне інгібування гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази. Серед інших метаболітів алопуринолу — алопуринол-рибозид та оксипуринол-7-рибозид.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Алопуринол активний при пероральному застосуванні і швидко всмоктується у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту. Після застосування алопуринол визначається в крові через 30–60 хвилин. Біодоступність коливається від 67 % до 90 %. Найвищі концентрації алопуринолу у плазмі крові досягаються зазвичай приблизно через 1,5 години після

перорального прийому, але швидко знижуються до рівня, що ледь визначається через 6 годин. Найвищі концентрації оксипуринолу у плазмі крові зазвичай досягаються через 3–5 годин після перорального прийому та є більш стійкими.

Розподіл. Алопуринол майже не зв'язується з білками крові, і тому не вважається, що зміни рівня зв'язування з білками суттєво впливають на кліренс препарату. Уявний об'єм розподілу алопуринолу становить приблизно 1,6 л/кг, що вказує на відносно виражене поглинання препарату тканинами. Тканинні концентрації алопуринолу у людини не були вивчені, але вірогідно, що у найбільших концентраціях алопуринол та оксипуринол будуть виявлені у печінці та слизовій оболонці кишечнику, де активність ксантиноксидази є високою.

Біотрансформація. Основним метаболітом алопуринолу є оксипуринол. Серед інших метаболітів — алопуринол-рибозид та оксипуринол-7-рибозид.

Виведення. Приблизно 20 % прийнятого перорально алопуринолу виводиться з калом. Виведення алопуринолу відбувається шляхом метаболічних перетворень на оксипуринол за допомогою ксантиноксидази та альдегідоксидази. Менше ніж 10 % препарату виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення становить приблизно від 0,5 до 1,5 години. Оксипуринол є менш потужним інгібітором ксантиноксидази, ніж алопуринол, але його період напіввиведення у людей є значно тривалішим — від 13 до 30 годин. З цієї причини ефективне інгібування ксантиноксидази триває більше 24 годин після одноразового прийому денної дози препарату. Пацієнти з нормальною функцією нирок поступово накопичуватимуть оксипуринол до досягнення його стійкої концентрації у плазмі крові. Такі пацієнти, приймаючи 300 мг алопуринолу на добу, зазвичай матимуть концентрації оксипуринолу у плазмі крові 5–10 мг/л.

Оксипуринол виводиться з сечею, але має тривалий період напіввиведення, оскільки піддається канальцевій реабсорбції. Досліджений період напіввиведення становить від 13,6 до 29 годин. Розбіжності в цих значеннях можуть пояснюватися різницею у дизайні досліджень та/або різним кліренсом креатиніну у пацієнтів.

Фармакокінетика у пацієнтів з порушенням функції нирок. У пацієнтів з порушенням функції нирок кліренс алопуринолу та оксипуринолу значно знижений, що призводить до підвищення концентрацій у плазмі крові під час постійного лікування. У пацієнтів із порушенням функції нирок, у яких кліренс креатиніну становив від 10 до 20 мл/хв, після тривалого лікування алопуринолом у дозі 300 мг на добу були виявлені концентрації оксипуринолу у плазмі крові приблизно 30 мг/л. Це приблизно відповідає концентрації, яка була б досягнута у пацієнта із нормальною функцією нирок при прийомі 600 мг на добу. У пацієнтів з порушенням функції нирок доза препарату має бути зменшена.

Фармакокінетика у пацієнтів літнього віку. У пацієнтів літнього віку зміна кінетики препарату малоймовірна, крім пацієнтів з порушенням функції нирок (див. розділ «Фармакокінетика у пацієнтів з порушенням функції нирок»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб показаний для зменшення утворення сечової кислоти та її солей при підтвердженому накопиченні цих солей (наприклад, подагричний артрит, подагричні тофуси,

нефролітіаз) або є передбачуваний клінічний ризик їх накопичення (наприклад, лікування злоякісних новоутворень може потенційно призводити до гострої сечокислої нефропатії).

Основні клінічні умови, коли може відбуватися накопичення сечової кислоти та її солей: ідіопатична подагра; сечокам'яна хвороба (утворення конкрементів із сечової кислоти); гостра сечокисла нефропатія; пухлинні та мієлопроліферативні захворювання з високою швидкістю оновлення клітин, коли підвищення рівня уратів відбувається спонтанно або після проведення цитотоксичної терапії; деякі ензимопатії, що призводять до надмірного утворення уратів, наприклад: недостатність гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази, зокрема синдром Леша–Ніхана; недостатність глюкозо-6-фосфатази, зокрема глікогенози; порушення активності фосфорибозилпірофосфат-синтетази, фосфорибозилпірофосфат-амінотрансферази, аденін-фосфорибозилтрансферази.

Лікарський засіб показаний для лікування захворювань, спричинених недостатньою активністю аденін-фосфорибозилтрансферази та утворенням 2,8-дигідроксиаденінових (2,8-DHA) каменів у нирках.

Лікарський засіб показаний для лікування рецидивуючого утворення змішаних кальцій-оксалатних каменів у нирках при гіперурикозурії, коли дієта, підвищене вживання рідини та подібні заходи виявилися неефективними.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до алопуринолу або до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

6-меркаптопурин та азатіоприн. Азатіоприн метаболізується до 6-меркаптопурину, який інактивується дією ксантиноксидази. При сумісному застосуванні з алопуринолом, інгібітором ксантиноксидази, 6-меркаптопурину або азатіоприну інгібування ксантиноксидази пролонгує їх ефект. Концентрації 6 меркаптопурину або азатіоприну в сироватці крові можуть досягати токсичних рівнів з розвитком небезпечної для життя панцитопенії та мієлосупресії при одночасному застосуванні цих лікарських засобів з алопуринолом. Тому слід уникати одночасного застосування алопуринолу з 6-меркаптопурином або азатіоприном. Якщо вважається, що одночасне застосування з 6-меркаптопурином або азатіоприном є клінічно необхідним, дозування слід зменшити до однієї чверті (25 %) від звичайної дози 6-меркаптопурину або азатіоприну та забезпечити частий гематологічний моніторинг (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнтам слід порадити повідомляти про будь-які ознаки або симптоми пригнічення кісткового мозку (незрозумілі синці або кровотечі, біль у горлі, гарячка).

Відарабін (аденіну арабінозид). Дані свідчать про те, що період напіввиведення відарабіну з плазми крові збільшується при наявності алопуринолу. При одночасному застосуванні цих лікарських засобів є необхідним додатковий нагляд щодо посилення токсичних ефектів.

Саліцилати та урикозуричні засоби. Оксипуринол, основний метаболіт алопуринолу із самостійною терапевтичною активністю, виводиться нирками аналогічно солям сечової кислоти. Отже, препарати з урикозуричною активністю, такі як пробенецид або високі дози

саліцилатів, можуть прискорити виведення оксипуринолу. Це може зменшити терапевтичну активність лікарського засобу, але таку можливість потрібно оцінювати в кожному конкретному випадку.

Хлорпропамід. При одночасному застосуванні алопуринолу з хлорпропамідом у пацієнтів з порушенням функції нирок підвищується ризик розвитку тривалої гіпоглікемії, оскільки алопуринол та хлорпропамід можуть конкурувати за виведення на етапі канальцевої екскреції.

Кумаринові антикоагулянти. Є поодинокі повідомлення про посилення ефекту варфарину та інших кумаринових антикоагулянтів при сумісному застосуванні з алопуринолом, тому необхідний ретельний моніторинг всіх пацієнтів, які отримують антикоагулянти.

Фенітоїн. Алопуринол може інгібувати окиснення фенітоїну печінкою, але клінічне значення цієї взаємодії не доведено.

Теофілін. Повідомляли про пригнічення метаболізму теофіліну. Механізм взаємодії можна пояснити участю ксантиноксидази у біотрансформації теофіліну в організмі. На початку терапії алопуринолом або при збільшенні його дози необхідно контролювати рівні теофіліну у плазмі крові.

Ампіцилін/амоксицилін. При одночасному застосуванні алопуринолу з ампіциліном або амоксициліном було зареєстровано більшу вірогідність виникнення шкірних алергічних реакцій порівняно з пацієнтами, які не отримували ці лікарські засоби одночасно. Причина цієї взаємодії не була визначена. Тим не менше, пацієнтам, які приймають алопуринол, рекомендується застосовувати інші антибактеріальні засоби.

Цитостатики. При сумісному застосуванні алопуринолу з цитостатиками (наприклад, циклофосфамід, доксорубіцин, блеоміцин, прокарбазин, алкілгалогеніди) дискразія крові спостерігалася частіше, ніж при застосуванні цих речовин окремо, тому у таких пацієнтів показники крові слід регулярно контролювати.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні з алопуринолом можливе підвищення плазмової концентрації циклоспорину. Також слід враховувати можливість посилення токсичності циклоспорину.

Диданозин. У здорових добровольців та пацієнтів з ВІЛ, які отримували диданозин одночасно з алопуринолом (300 мг щодня), значення C_{max} та AUC у плазмі крові подвоїлися, не впливаючи на термінальний період напіввиведення. Зазвичай не рекомендується одночасно застосовувати ці 2 препарати. Якщо супутнє застосування є необхідним, може знадобитися зниження дози диданозину, а пацієнтам необхідний ретельний моніторинг.

Діуретики. Взаємодія між алопуринолом та фуросемідом призводить до підвищення концентрації уратів у сироватці крові та оксипуринолу у плазмі крові.

Повідомляли про підвищений ризик виникнення гіперчутливості при застосуванні алопуринолу з діуретиками, зокрема з тіазидами, особливо при порушенні функції нирок.

Інгібітори АПФ. Повідомляли про підвищений ризик виникнення гіперчутливості при застосуванні алопуринолу з інгібіторами АПФ, особливо при порушенні функції нирок.

Гідроксид алюмінію. При одночасному застосуванні з гідроксидом алюмінію ефект алопуринолу може послаблюватися. Між прийомом цих лікарських засобів слід дотримуватися інтервалу не менше 3 годин.

Особливості застосування.

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»).

Синдром гіперчутливості, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Реакції гіперчутливості можуть проявлятися у різні способи, включаючи макулопапульозну екзантему, синдром гіперчутливості (також відомий як DRESS), синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Ці реакції є клінічно значущими і є підставою для прийняття рішень щодо подальшого лікування. Якщо такі реакції виникають під час лікування, алопуринол слід негайно відмінити. Не слід повторно призначати препарат пацієнтам із синдромом гіперчутливості, синдромом Стівенса–Джонсона та токсичним епідермальним некролізом. Для подолання шкірних реакцій доцільним може бути призначення кортикостероїдів.

Алель HLA-B *5801. Наявність алеля HLA-B *5801 пов’язана з ризиком розвитку синдрому гіперчутливості до алопуринолу, синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Частота присутності цього генетичного маркера в різних етнічних групах значно відрізняється (він наявний у 20 % етнічної групи Китаю, ханьців, у 8–15 % тайців, у 12 % населення Кореї, у 1–2 % японців та представників європеоїдної раси). Перед початком лікування алопуринолом у підгрупах пацієнтів з вірогідною наявністю алеля HLA-B *5801 має бути проведений його скринінг. Хронічне порушення функції нирок також може додатково підвищити ризик. У разі, якщо генотипізація щодо наявності HLA-B *5801 недоступна для пацієнтів китайської етнічної групи Хань, тайців чи корейців, до початку лікування необхідно зважити на потенційно більш високі ризики, ніж очікувана користь. Якщо у пацієнта виявлений алель HLA-B *5801, (особливо у тих, хто походить з китайської етнічної групи Хань, тайців або корейців), лікування алопуринолом можливе, тільки якщо немає інших варіантів лікування і очікувана користь переважає ризики. Необхідне додаткове спостереження за пацієнтами щодо виникнення ознак синдрому гіперчутливості, синдрому Стівенса–Джонсона або токсичного епідермального некролізу. Пацієнт має бути проінформований про необхідність припинення лікування при появі перших симптомів гіперчутливості.

Синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз може виникати навіть у пацієнтів, у яких не виявлено алель HLA-B *5801 незалежно від етнічного походження.

Хронічне порушення функції нирок. У пацієнтів з хронічним порушенням функції нирок та при супутньому застосуванні діуретиків, зокрема тіазидів, може бути підвищений ризик розвитку реакцій гіперчутливості, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, пов’язаних з алопуринолом. Необхідне додаткове спостереження за пацієнтами щодо виникнення ознак синдрому гіперчутливості або синдрому Стівенса–Джонсона, і пацієнт повинен бути проінформований про необхідність негайно та назавжди припинити лікування при першій появі симптомів (див. розділ «Протипоказання»).

Порушення функції печінки або нирок. Пацієнтам із порушенням функції печінки або нирок слід застосовувати зменшені дози лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнти, які вживають лікарські засоби з метою лікування гіпертонічної хвороби або серцевої недостатності, наприклад, діуретики або інгібітори АПФ, можуть мати супутнє порушення функції нирок, і для цих пацієнтів алопуринол слід застосовувати з обережністю.

Безсимптомна гіперурикемія. Безсимптомна гіперурикемія сама по собі не вважається показанням до застосування алопуринолу. Збільшення споживання рідини та зміна дієти у комплексі з лікуванням основної причини можуть виправити стан.

Гострі подагричні напади. При наявності нападів гострої подагри лікування алопуринолом не слід починати до їх повного зникнення, оскільки це може спричиняти повторні напади.

На початку лікування алопуринолом, як і урикозуричними препаратами, може виникнути гострий напад подагричного артриту. Тому доцільно проводити профілактику відповідним протизапальним засобом або колхіцином не менше 1 місяця. Слід ознайомитися з деталями відповідних дозувань, запобіжними засобами та попередженнями щодо їх застосування у доступній літературі.

Якщо гострі напади розвиваються у пацієнтів на тлі терапії алопуринолом, лікування слід продовжувати, дотримуючись того ж дозування, а гострий напад лікувати відповідним протизапальним засобом.

Відкладення ксантину. У випадках, коли швидкість утворення уратів значно підвищується (наприклад при наявності злоякісних новоутворень та їх лікуванні, синдромі Леша–Ніхана), абсолютна концентрація ксантину в сечі може в рідкісних випадках підвищуватися до рівнів, достатніх для відкладення у сечовивідних шляхах. Цей ризик може бути мінімізований адекватною гідратацією для досягнення оптимального розведення сечі.

Вплив на камені сечової кислоти у нирках. Адекватна терапія алопуринолом призводить до розчинення великих ниркових каменів сечової кислоти, що в подальшому може призвести до закупорки сечоводу.

Порушення щитовидної залози. На тлі тривалого лікування алопуринолом у пацієнтів (5,8 %) спостерігалося збільшення значень тиреотропного гормону (ТТГ) (> 5,5 мкМО/мл). Необхідна обережність при застосуванні алопуринолу пацієнтам із порушенням функції щитовидної залози.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає достатніх доказів безпеки алопуринолу у період вагітності, хоча є досвід його використання протягом багатьох років без очевидних негативних наслідків.

Застосовувати алопуринол у період вагітності можна лише тоді, коли немає безпечнішої альтернативи та коли захворювання саме по собі несе ризики для матері або плода.

Годування груддю. Алопуринол та його метаболіт оксипуринол проникає у грудне молоко. Існують дані, що у грудному молоці жінки, яка приймала 300 мг алопуринолу на добу, були виявлені концентрації 1,4 мг/л алопуринолу та 53,7 мг/л оксипуринолу. Однак немає даних про вплив алопуринолу або його метаболітів на дитину, яку годують грудним молоком. Алопуринол не рекомендується застосовувати у період годування груддю.

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

Оскільки у пацієнтів, які отримують алопуринол, можуть виникати такі побічні реакції як сонливість, вертиго та атаксія, пацієнтам слід бути обережними при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, поки не буде з’ясовано, що алопуринол не спричиняє вказані побічні реакції.

Спосіб застосування та дози.

Дози.

Дорослі. Лікарський засіб слід приймати невеликими дозами, наприклад 100 мг/добу, з метою зменшення ризику виникнення побічних реакцій, і підвищувати дозу тільки у випадку, якщо концентрація уратів у сироватці крові є незадовільною. Особливу обережність слід проявляти при нирковій недостатності (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Ниркова недостатність»). Рекомендуються наступні режими дозування:

при легких станах – від 100 мг до 200 мг на добу;

при помірно тяжких станах – від 300 мг до 600 мг на добу;

при тяжких станах: від 700 мг до 900 мг на добу.

При розрахунку дози препарату на масу тіла пацієнта застосовувати дози 2–10 мг/кг маси тіла на добу.

Діти. Діти віком до 15 років: від 10 до 20 мг/кг маси тіла на добу. Максимальна добова доза — 400 мг. Алопуринол у педіатричній практиці використовується рідко. Винятки становлять злоякісні захворювання (особливо лейкемія) і деякі ензимопатії (наприклад, синдром Леша–Ніхана).

Пацієнти літнього віку. Через відсутність специфічних даних слід застосовувати найменше дозування, що забезпечує задовільне зниження рівня уратів. Слід враховувати можливість зниження ниркової функції (див. розділи «Спосіб застосування та дози. Ниркова недостатність» та «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність.

Оскільки алопуринол та його метаболіти виводяться нирками, порушення їх функції може призвести до накопичення препарату та/або його метаболітів з подовженням періоду напіввиведення з плазми крові. При важкій нирковій недостатності може бути доцільним вживати менше 100 мг на добу або застосовувати разові дози по 100 мг з більш тривалими інтервалами, ніж один день. Якщо можливий моніторинг концентрації оксипуринолу у плазмі крові, дозу слід відкоригувати для підтримки плазмової концентрації оксипуринолу нижче 100 мкмоль/літр (15,2 мг/л). Алопуринол та його метаболіти виводяться шляхом гемодіалізу. Якщо діаліз необхідний 2–3 рази на тиждень, слід розглянути альтернативний режим дозування – 300–400 мг алопуринолу одразу після кожного діалізу без жодного проміжного періоду.

Печінкова недостатність. Пацієнтам із порушенням функції печінки слід призначати нижчі

дози. На початку лікування рекомендується здійснювати періодичний контроль показників функціональних проб печінки.

Лікування за умов високої швидкості обміну уратів, наприклад неоплазії, синдромі Леша–Ніхана. Перед початком цитотоксичної терапії доцільно скоригувати наявну гіперурикемію та/або гіперурикозурію алопуринолом. Важливо забезпечити правильну гідратацію для підтримання оптимального діурезу, а також провести підлужнення сечі для підвищення розчинності сечової кислоти та її солей. Дозування алопуринолу має бути на нижньому рівні рекомендованого дозування.

Якщо встановлена уратна нефропатія або інше порушення функції нирок, слід дотримуватися рекомендацій, наведених у розділі «Спосіб застосування та дози. Ниркова недостатність».

Ці заходи можуть зменшити ризик накопичення ксантину та/або оксипуринолу, яке ускладнює клінічну ситуацію (див. також розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Поради щодо моніторингу. Дози повинні бути скориговані за допомогою моніторингу концентрацій уратів у сироватці крові та рівня сечової кислоти та її солей в сечі через відповідні інтервали.

Спосіб застосування. Лікарський засіб приймається перорально 1 раз на добу після їди. Він добре переноситься, особливо при застосуванні після їди. Якщо добова доза перевищує 300 мг та проявляються симптоми непереносимості з боку шлунково-кишкового тракту, може бути доцільним розділення доз.

Діти. Діти віком до 15 років. Алопуринол у педіатричній практиці використовується рідко. Винятки становлять злоякісні захворювання (особливо лейкемія) і деякі ензимопатії (наприклад, синдром Леша–Ніхана).

Передозування.

Повідомляли про пероральне застосування до 22,5 г алопуринолу без виникнення несприятливих ефектів у одного пацієнта. В іншого пацієнта після перорального прийому 20 г алопуринолу спостерігалися нудота, блювання, діарея, запаморочення. Для одужання було вжито загальних підтримуючих заходів. Всмоктування великих доз алопуринолу може призвести до суттєвого пригнічення ксантиноксидази, що не спричиняє небажаних ефектів, крім одночасного застосування з іншими лікарськими засобами, особливо із 6-меркаптопурином та/або азатіоприном. Адекватна гідратація з метою підтримки оптимального діурезу сприяє виведенню алопуринолу і його метаболітів. Якщо необхідно, можливе проведення гемодіалізу.

Побічні реакції.

Для препарату не існує сучасних клінічних даних, які можуть бути використані для визначення частоти небажаних ефектів. Частота небажаних ефектів може змінюватися залежно від дози, а також при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами.

Наведено оціночні категорії частоти побічних реакцій: для більшості реакцій відповідні дані для розрахунку захворюваності відсутні. Побічні реакції, виявлені за допомогою постмаркетингового нагляду, вважаються рідкісними або дуже рідкісними. Частота побічних реакцій оцінювалася наступним чином:

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

Побічні реакції, пов’язані з алопуринолом, рідкісні і у більшості популяції є незначними. Частота їх виникнення вища при наявності ниркової та/або печінкової патології.

Класи і системи органів	*Частота*	*Побічна реакція*
Інфекції та інвазії	Дуже рідко	Фурункульоз
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже рідко	Агранулоцитоз[1]
		Апластична анемія[1]
		Тромбоцитопенія[1]
З боку імунної системи	Нечасто	Гіперчутливість[2]
	Дуже рідко	Ангіоімунобластна Т-клітинна лімфома[3]
		Анафілактичний шок
З боку метаболізму та харчування	Дуже рідко	Цукровий діабет
		Гіперліпідемія
З боку психіки	Дуже рідко	Депресія
З боку нервової системи	Дуже рідко	Кома
		Параліч
		Атаксія
		Периферична нейропатія
		Парестезія
		Сонливість
		Дисгевзія
		Головний біль
	Невідомо	Асептичний менінгіт
З боку органів зору	Дуже рідко	Катаракта
		Порушення зору
		Макулопатія
З боку органів слуху та лабіринту	Дуже рідко	Вертиго
З боку серця	Дуже рідко	Стенокардія
		Брадикардія
З боку судин	Дуже рідко	Гіпертензія
З боку шлунково-кишкового тракту	Нечасто	Блювання[4]
		Нудота[4]
		Діарея
	Дуже рідко	Гематемезис
		Стеаторея
		Стоматит
		Порушення випорожнення

З боку печінки	Нечасто	Патологічна зміна показників функції печінки[5]
	Рідко	Гепатит (включаючи некроз печінки та гранулематозний гепатит)
З боку шкіри та підшкірної тканини	Часто	Висип
	Рідко	Синдром Стівенса–Джонсона[6] Токсичний епідермальний некроліз[6]
	Дуже рідко	Ангіоневротичний набряк[7] Медикаментозний дерматит Алопеція Знебарвлення волосся
	Невідомо	Ліхеноїдна реакція, спричинена лікарським засобом
З боку сечовивідної системи	Дуже рідко	Гематурія Азотемія
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Дуже рідко	Чоловіче безпліддя Еректильна дисфункція Гінекомастія
Загальні порушення і стани у місці введення	Дуже рідко	Набряки Нездужання Астенія Пірексія[8]
Лабораторні дослідження	Часто	Підвищення рівня ТТГ в крові[9]

[1] Надходили дуже рідкісні повідомлення про тромбоцитопенію, агранулоцитоз та апластичну анемію, особливо в осіб з порушеннями функції нирок та/або печінки, що потребує ретельного нагляду за такими пацієнтами.

[2] Реакції гіперчутливості уповільненого типу (відомі як DRESS-синдром), що супроводжуються гарячкою, висипами, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофільною гепатоспленомегалією, патологічною зміною показників функції печінки, синдромом руйнування жовчних протоків (руйнування та зникнення внутрішньопечінкових жовчних протоків), можуть виникати у різних комбінаціях. Також можуть бути уражені інші органи (наприклад, печінка, легені, нирки, підшлункова залоза, міокард та товста кишка). Якщо виникають такі реакції, алопуринол слід відмінити негайно та назавжди.

При виникненні реакцій гіперчутливості, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, не слід призначати повторно алопуринол. Для подолання шкірних реакцій гіперчутливості можна використовувати кортикостероїди. При виникненні генералізованих реакцій гіперчутливості зазвичай наявні ниркові та/або печінкові розлади, особливо у разі летальних випадків.

3 Дуже рідко повідомляли про ангіоімунобластну Т-клітинну лімфому після біопсії генералізованої лімфаденопатії. Це захворювання виявилося оборотним при відміні алопуринолу. [4] У ранніх клінічних дослідженнях повідомляли про нудоту та блювання. Цієї проблеми можна уникнути, приймаючи алопуринол після їди.

5 Повідомляли про дисфункцію печінки без виникнення генералізованої реакції гіперчутливості.

6 Шкірні реакції є найпоширенішими і можуть виникати будь-коли під час лікування. Ці реакції можуть проявлятися у вигляді свербежу, макулопапульозного висипання, іноді — у вигляді лущення, пурпуроподібного висипання, рідко — у вигляді ексфоліативного висипання (такого як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз). Найбільший ризик виникнення синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу або інших серйозних реакцій гіперчутливості існує у перші тижні лікування. Рання діагностика та негайне припинення застосування будь-якого підозрюваного препарату дозволяє забезпечити найкращий результат у подоланні таких реакцій. Алопуринол слід негайно відмінити при виникненні таких реакцій. Після одужання після легких реакцій при необхідності алопуринол може бути призначений повторно у низькій дозі (наприклад, 50 мг/добу) з поступовим її підвищенням. Показано, що наявність алелю HLA-B *5801 пов’язана з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості і виникнення синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Однак використання генотипування як засобу скринінгу для прийняття рішення щодо лікування алопуринолом не доведено. Якщо при лікуванні алопуринолом висипи виникають повторно, препарат слід негайно відмінити, оскільки може розвинутися більш серйозна гіперчутливість (див. розділ «Побічні реакції. З боку імунної системи»). Якщо розвитку синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу або інших серйозних реакцій гіперчутливості не можна виключити, не слід повторно застосовувати алопуринол, оскільки це може призвести до серйозних або навіть летальних наслідків. Клінічний діагноз синдрому Стівенса–Джонсона та токсичного епідермального некролізу є підставою для прийняття рішень щодо подальшого лікування алопуринолом. Якщо такі реакції виникають будь-коли під час лікування, то застосування алопуринолу слід негайно і назавжди припинити.

7 Повідомляли про виникнення ангіоневротичного набряку з ознаками та симптомами генералізованої реакції гіперчутливості або без них.

8 Повідомляли про виникнення гарячки з ознаками та симптомами генералізованої реакції гіперчутливості або без них.

[9] Виявлення підвищеного рівня ТТГ у відповідних дослідженнях не свідчить про будь-який вплив на рівень вільного T_4, або цей рівень ТТГ свідчить про субклінічний гіпотиреоз.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Таблетки по 100 мг № 50 (10×5) у блістері у коробці або по 300 мг № 10 (10×1), № 50 (10×5) у блістері у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.