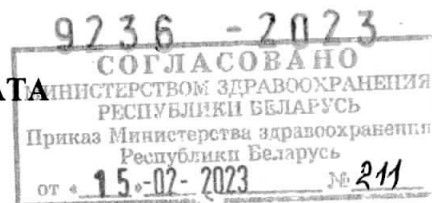


ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Милурит 100 мг таблетки

Милурит 300 мг таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: 100 мг или 300 мг аллопуринола в каждой таблетке.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка 100 мг содержит 50 мг лактозы моногидрата.

Полный список вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Описание препарата:

Таблетки 100 мг: круглые плоские таблетки белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной и с гравировкой стилизованной буквы Е и числа 351 на другой стороне, без или почти без запаха.

Таблетки 300 мг: круглые плоские таблетки белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной и с гравировкой стилизованной буквы Е и числа 352 на другой стороне, без или почти без запаха.

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:

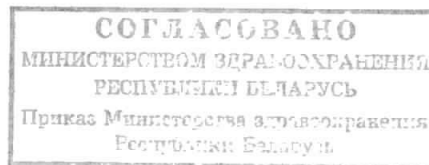
- Вторичная гиперурикемия различного происхождения.
- Вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза.
- Врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нихана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые:

Аллопуринол следует применять в низкой дозе, а именно, 100 мг/сут, для снижения риска нежелательных реакций, и повышать дозу только в случаях, когда воздействие на уровень



уратов в сыворотке является недостаточным. Особую осторожность следует проявлять, если функция почек понижена (см. подраздел «Нарушения функции почек»).

Предлагается следующая схема определения дозы:

100–200 мг при состояниях легкой степени тяжести;

300–600 мг при состояниях умеренной степени тяжести;

700–900 мг при состояниях тяжелой степени.

Если требуется определение дозы в мг на кг массы тела, то следует придерживаться доз 2–10 мг/кг/сут.

Особые группы пациентов

Дети (дети в возрасте до 15 лет):

Рекомендуемая доза составляет 10–20 мг/кг массы тела/сут до максимальной дозы 400 мг в сутки, разделенной на 3 приема. Применение у детей показано редко, за исключением злокачественных состояний (в особенности, лейкозов) и определенных нарушений функции ферментов, таких как синдром Леша-Нихана.

Лица пожилого возраста

В отсутствие особых данных следует применять возможно низкие дозы, обеспечивающие удовлетворительное снижение уровня уратов. Особое внимание следует уделять при нарушениях функции почек и в определенных случаях, упомянутых в разделе 4.4 (см. раздел 4.4).

Пациенты с почечной недостаточностью

Поскольку аллопуринол и его метаболиты выводятся почками, нарушения функции почек могут приводить к задержке действующего вещества и/или его метаболитов в организме и соответствующему удлинению времени полувыведения из плазмы крови.

Следующая схема может служить ориентиром для коррекции дозы при недостаточности функции почек:

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

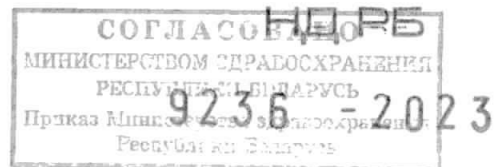
При тяжелой почечной недостаточности может быть целесообразным применять дозы ниже 100 мг/сут или однократные дозы 100 мг принимать с интервалами более длительными, чем одни сутки.

Если имеются условия для контроля концентрации оксипуринола в плазме крови, дозу следует скорректировать таким образом, чтобы концентрацию оксипуринола удерживать на уровне менее 100 мкмоль/л (15,2 мг/л).

Аллопуринол и его метаболиты удаляются при гемодиализе. Если требуется проведение гемодиализа два-три раза в неделю, следует рассмотреть альтернативную схему дозирования – 300–400 мг аллопуринола немедленно после каждого сеанса гемодиализа без приема доз в промежутке.

У пациентов с нарушениями функции почек сочетание аллопуринола и тиазидных мочегонных средств необходимо применять с особой осторожностью. Аллопуринол следует применять в максимально низкой эффективной дозе при тщательном контроле функции почек (см. раздел 4.5).

Пациенты с печеночной недостаточностью



У пациентов с нарушениями функции печени следует применять сниженные дозы аллопуринола. На ранних стадиях лечения рекомендуется периодическое проведение функциональных проб печени.

Лечение состояний, сопровождаемых повышенным образованием уратов, например, новообразований, синдрома Леша-Нихана:

Желательно провести коррекцию имеющейся гиперурикемии и/или гиперурикозурии с помощью аллопуринола перед началом цитотоксической терапии. Важно обеспечивать адекватное поддержание водного баланса в организме для поддержания оптимального диуреза, а также принимать меры по подщелачиванию мочи для повышения растворимости уратов/мочевой кислоты в моче. Дозы аллопуринола должны находиться на нижней границе рекомендуемой схемы дозирования.

Если уратная нефропатия или иное патологическое состояние нарушили функцию почек, необходимо следовать рекомендациям, данным в подразделе «Нарушения функции почек».

Эти действия могут снизить риск образования отложений ксантина и/или оксипуринола, осложняющих клиническое состояние (см. также разделы 4.5 и 4.8).

Рекомендации относительно мониторинга:

Дозу следует корректировать по результатам регулярного мониторинга концентрации уратов в сыворотке и уровней уратов/мочевой кислоты в моче.

Рекомендации по подбору дозы при реакциях со стороны кожи

В случае появления реакций со стороны кожи применение аллопуринола необходимо немедленно прекратить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (50 мг/сут) после тщательного учета рисков. После этого дозу можно постепенно увеличить при наблюдении за появлением реакций со стороны кожи и иных возможных нежелательных явлений. Если сыпь появляется вновь, применение аллопуринола следует прекратить окончательно, учитывая возможность появления более тяжелых реакций гиперчувствительности (см. раздел 4.8).

Способ применения

Внутрь.

Милурит можно принимать внутрь один раз в сутки после приема пищи. Он переносится хорошо, в особенности, после приема пищи. Если доза превышает 300 мг, то при наличии явлений непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта может быть предпочтительной схема деления общей дозы на несколько приемов.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к аллопуринолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Реакции гиперчувствительности к аллопуринолу могут проявляться многими различными путями, в том числе макулопапулезной экзантемой, синдромом гиперчувствительности (также известным как лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями [DRESS]) и ССД/ТЭН (синдром Стивенса–Джонсона/токсический эпидермальный некролиз). Эти реакции являются клиническими диагнозами, и основой для принятия решений является их клиническая картина. В случае возникновения таких реакций в любой

момент в ходе лечения, применение аллопуринола должно быть немедленно прекращено. Возобновлять применение аллопуринола у пациентов с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН не следует. При лечении реакций гиперчувствительности со стороны кожи могут быть полезны кортикостероиды. (См. Раздел 4.8 – «Нарушения со стороны иммунной системы» и «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»).

Аллель HLA-B*5801

Было показано, что аллель HLA-B*5801 связан с риском развития зависимого от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Частота аллели HLA-B*5801 варьирует в широких пределах в различных этнических популяциях: до 20 % в ханьской популяции китайцев, около 12 % в корейской популяции и 1-2 % у лиц японского и европейского происхождения.

Рекомендуется проведение 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.

Требуется особая настороженность относительно признаков синдрома гиперчувствительности или ССД/ТЭН, и пациенты должны быть информированы о необходимости немедленного прекращения лечения аллопуринолом при первом появлении симптомов.

ССД/ТЭН может развиваться и у пациентов, у которых отсутствует аллель HLA-B*5801, независимо от их этнического происхождения.

Пациенты с хронической почечной недостаточностью

Пациенты с хронической почечной недостаточностью при одновременном применении мочегонных средств, в особенности тиазидных диуретиков, могут подвергаться повышенному риску развития реакций гиперчувствительности, в том числе ССД/ТЭН, связанных с аллопуринолом. Требуется особая настороженность относительно признаков синдрома гиперчувствительности или ССД/ТЭН, и пациенты должны быть информированы о необходимости немедленного и окончательного прекращения лечения аллопуринолом при первом появлении симптомов (см. раздел 4.8).

Нарушения функции печени или почек

У пациентов с нарушениями функции печени или почек следует применять сниженные дозы аллопуринола (см. раздел 4.2). У пациентов, получающих лечение по поводу артериальной гипертензии или сердечной недостаточности, например, с помощью мочегонных средств или ингибиторов АПФ, может отмечаться некоторое снижение функции почек. У таких пациентов аллопуринол следует применять с осторожностью.

Острые приступы подагры

Лечение аллопуринолом не следует начинать до полного прекращения острого приступа подагры, поскольку это может провоцировать последующие приступы.

В начале лечения препаратом Милурит может иметь место острый приступ подагрического артрита, как это отмечается при применении средств, способствующие выведению мочевой кислоты. Поэтому рекомендуется профилактическое применение подходящего

9236 - 2023

противовоспалительного средства или колхицина в течение, по крайней мере, одного месяца. Подробности режима дозирования, а также меры предосторожности и особые предостережения описаны в литературе.

Если острый приступ подагры развивается у пациента, принимающего аллопуринол, лечение следует продолжать в той же дозе, вместе с тем острый приступ лечат с помощью подходящего противовоспалительного средства.

Азатиоприн или 6-меркаптопурин

Аллопуринол не следует назначать пациентам, получающим лечение азатиоприном или 6-меркаптопурином, если доза этих препаратов не снижена до 25 % от первоначально назначенной дозы (см. раздел 4.5).

Отложения ксантина:

При состояниях, когда скорость образования уратов значительно повышена (например, злокачественные новообразования и их лечение, синдром Леша-Нихана) возросшая абсолютная концентрация ксантина в моче может приводить в редких случаях к образованию отложений в мочевыводящих путях. Риск этого явления может быть снижен путем поддержания адекватного баланса жидкости в организме с целью обеспечения оптимального разбавления мочи.

Влияние на уратные камни в почках:

Адекватное лечение препаратом Милурит может приводить к растворению находящихся в почечных лоханках крупных уратных камней, однако, вероятность вклинения этих конкрементов в мочеточники невелика.

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

Основным механизмом действия аллопуринола в лечении подагры является подавление фермента ксантиноксидазы. Ксантиноксидаза может участвовать в восстановлении и удалении железа из печени. В некоторых исследованиях на грызунах было показано накопление железа в организме животных под действием аллопуринола, тогда как в других исследованиях этого обнаружено не было. Исследование 28 здоровых испытуемых не выявило изменений содержания железа в печени при применении аллопуринола. Клинические исследования, в которых изучалась бы безопасность применения аллопуринола у пациентов с гемохроматозом, отсутствуют. Аллопуринол у таких пациентов или их близких родственников следует применять с осторожностью.

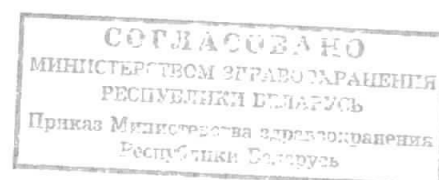
Нарушения функции щитовидной железы

Повышенные значения ТТГ (тиреотропного гормона) ($>5,5$ мкМЕ/мл) наблюдались у пациентов, получавших аллопуринол в течение длительного времени (5,8 %) в рамках продолжительного открытого дополнительного клинического исследования. У пациентов с нарушением функции щитовидной железы аллопуринол следует применять с осторожностью.

Таблетки Милурит 100 мг содержат лактозу

В одной таблетке препарата Милурит 100 мг содержится 50 мг лактозы. Пациентам с редкими наследственными состояниями непереносимости галактозы, полной недостаточности лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорбции данное лекарственное средство применять не следует.

Содержание натрия



Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке 100 мг и 300 мг, то есть практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

6-меркаптопурин и азатиоприн

Азатиоприн метаболизируется до 6-меркаптопурина, который инактивируется под действием ксантиноксидазы. Если 6-меркаптопурин или азатиоприн применяют одновременно с препаратом Милурит следует назначать лишь одну четвертую часть обычной дозы 6-меркаптопурина или азатиоприна, поскольку подавление ксантиноксидазы продлевает их действие. Если дозу не снизить, то концентрация этих лекарственных средств в сыворотке может достичь токсических уровней.

Видарабин (аденин арабинозид)

Имеются свидетельства того, что период полувыведения видарабина увеличивается в присутствии аллопуринола. При одновременном применении этих препаратов необходима особая осторожность, направленная на распознавание усиления токсического действия.

Салицилаты и средства, способствующие выведению мочевой кислоты

Оксипуринол, основной метаболит аллопуринола, обладающий терапевтическим действием, выводится почками сходным с уратами образом. Таким образом, лекарственные средства, обладающие урикозурическим действием, такие как пробенецид или высокие дозы салицилатов могут усиливать выведение оксипуринола. Это может снижать терапевтическое действие препарата Милурит однако, значение этого явления следует оценивать в каждом конкретном случае.

Хлорпропамид

Если препарат Милурит применяют одновременно с хлорпропамидом при пониженной функции почек, может повышаться риск более продолжительного гипогликемического действия, поскольку аллопуринол и хлорпропамид могут конкурировать за выведение почечными канальцами.

Кумариновые противосвертывающие средства

Имеются отдельные сообщения об усилении действия варфарина и других кумариновых противосвертывающих средств при их совместном применении с аллопуринолом, поэтому все пациенты, получающие противосвертывающие средства, должны находиться под тщательным наблюдением.

Фенитоин

Аллопуринол может подавлять окисление фенитоина в печени, однако клиническое значение данного факта продемонстрировано не было.

Теofilлин

Имеются сообщения о подавлении метаболизма теофиллина. Механизм взаимодействия может быть объяснен участием ксантиноксидазы в биотрансформации теофиллина у человека. Необходимо следить за уровнем теофиллина в крови пациентов в случае начала лечения аллопуринолом или увеличения его дозы.

Ампициллин/амоксициллин

Описано увеличение частоты кожной сыпи у пациентов, получавших ампициллин или амоксициллин одновременно с аллопуринолом, по сравнению с пациентами, не получавших оба лекарственных средства. Причина описанной связи не установлена. Однако, рекомендуется принимающим аллопуринол пациентам по возможности использовать препараты, альтернативные ампициллину или амоксициллину.

9236 - 2023

Цитотоксические лекарственные средства (такие как циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, мехлорэтан)

При одновременном применении аллопуринола с цитостатическими препаратами (такими как циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, алкилгалогениды) дискразии крови развиваются более часто, чем при применении этих лекарственных средств по отдельности.

Следует регулярно определять количество форменных элементов крови.

У пациентов со злокачественными новообразованиями (иными, чем лейкоз) описано усиление подавления функции костного мозга при одновременном применении циклофосфама и других цитотоксических средств с аллопуринолом. Однако в надлежащем образом контролируемом клиническом исследовании пациентов, получавших лечение циклофосфамидом, доксорубином, блеомицином, прокарбазином и/или мехлоретамин (хлорметин гидрохлоридом), аллопуринол не вызывал усиления токсической реакции на эти цитотоксические средства.

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.

Циклоспорин

Имеются сообщения, свидетельствующие о том, что концентрация циклоспорина в плазме может быть повышена при одновременном применении с аллопуринолом. Следует иметь в виду возможность усиления токсичности циклоспорина при одновременном применении лекарственных средств.

Диданозин

У здоровых испытуемых и пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), получающих диданозин, максимальная плазменная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой в осях «концентрация-время» (AUC) диданозина были приблизительно вдвое выше в случае одновременного применения аллопуринола (300 мг в сутки) без изменения периода полувыведения в конечной фазе. Одновременное применение этих двух лекарственных средств, как правило, не рекомендуется. Если совместного применения избежать невозможно, может потребоваться снижение дозы диданозина, а пациенты должны находиться под тщательным наблюдением.

Ингибиторы АПФ (ангиотензин-превращающего фермента)

Одновременное применение с аллопуринолом связано с повышением риска развития лейкопении, в особенности, у пациентов с нарушениями функции почек. Рекомендуется соблюдать осторожность.

Было описано возрастание риска гиперчувствительности при одновременном применении аллопуринола с ингибиторами АПФ, в особенности, при нарушениях функции почек.

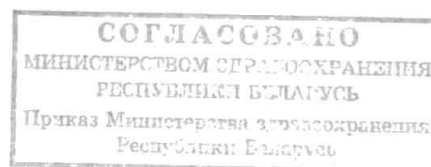
Одновременное применение аллопуринола с каптоприлом может повышать риск реакций со стороны кожи, в особенности, при хронической почечной недостаточности.

Мочегонные средства

Имеются сообщения взаимодействия между аллопуринолом и фуросемидом, приводившего к повышению уровня уратов в сыворотке и концентрации оксипуринола в плазме крови.

Было описано возрастание риска гиперчувствительности при применении аллопуринола с мочегонными средствами, в частности, тиазидными, и в особенности при почечной недостаточности.

4.6 Беременность и лактация



9236 - 2023

Беременность

Данных по безопасности применения аллопуринола при беременности у человека недостаточно, хотя он широко применялся в течение многих лет без очевидных негативных последствий (см. раздел 5.3).

При беременности применять только в случаях, если отсутствует более безопасная альтернатива и, если само заболевание представляет больший риск для матери и будущего ребенка, нежели прием препарата.

Лактация

Сообщения свидетельствуют о том, что аллопуринол и его метаболит оксипуринол выводятся с материнским молоком человека. В грудном молоке женщины, получающей аллопуринол в дозе 300 мг/сут, была выявлена концентрация аллопуринола 1,4 мг/л и оксипуринола 53,7 мг/л. Влияния на находящегося на грудном вскармливании ребенка не наблюдалось.

Таким образом, применение препарата Милурит в период кормления грудью не рекомендуется.

4.7 Влияние на способность управлять транспортным средством и работать с механизмами

На фоне применения аллопуринола описаны такие нежелательные реакции, как сонливость, головокружение с ощущением вращения (вертиго) и атаксия, которые могут повлиять на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Пациенты, принимающие аллопуринол, не должны управлять транспортными средствами и работать с механизмами до тех пор, пока не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает отрицательного влияния на эти способности.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Связанные с аллопуринолом нежелательные реакции в общей популяции пациентов, получавших лечение, редки и в основном носят незначительный характер. Более высокая частота наблюдается при наличии нарушений функции почек и/или печени.

Табличное резюме нежелательных реакций

Отсутствуют современные клинические данные для определения частоты развития нежелательных реакций. Их частота может варьировать в зависимости от дозы и от того, назначался ли препарат как монотерапия или в комбинации с другими препаратами.

Приведенные ниже категории частоты, присвоенные нежелательным реакциям на лекарственный препарат, являются оценочными: по большинству реакций пригодных данных для расчета частоты не имеется. Нежелательные реакции на лекарственный препарат, выявленные при пострегистрационном наблюдении, признаны редкими или очень редкими.

При классификации реакций по частоте использованы следующие обозначения:

Очень часто ($\geq 1/10$)

Часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$)

Нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$)

Редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$)

Очень редко ($< 1/10\,000$)

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции		
Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Очень редко	Фурункулез
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Агранулоцитоз ¹ Апластическая анемия ¹ Тромбоцитопения ¹ Гранулоцитоз Лейкопения Лейкоцитоз Эозинофилия и истинная эритроцитарная аплазия
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность ²
	Очень редко	Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома ³ Анафилактическая реакция
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Сахарный диабет Гиперлипидемия
Психические нарушения	Очень редко	Депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Кома Паралич Атаксия Периферическая нейропатия Парестезия Сонливость Головная боль Извращение вкуса
	Частота неизвестна	Асептический менингит
Нарушения со стороны органа зрения	Очень редко	Катаракта Нарушение зрения Макулопатия
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Очень редко	Головокружение с ощущением вращения (вертиго)
Нарушения со стороны сердца	Очень редко	Стенокардия Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Очень редко	Артериальная гипертензия
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Рвота ⁴ Тошнота ⁴ Диарея
	Очень редко	Кровавая рвота Стеаторея Стоматит Изменение ритма дефекации
	Частота неизвестна	Боль в животе
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Отклонения функциональных проб печени ⁵

	Редко	Гепатит (включая некроз печени и гранулематозный гепатит) ⁵
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Кожная сыпь
	Редко	Синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз ⁶
	Очень редко	Ангионевротический отек ⁷ Медикаментозная сыпь Выпадение волос Изменение цвета волос
Нарушения со стороны мышечной, скелетной- и соединительной ткани	Очень редко	Мышечная боль
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Мочекаменная болезнь
	Очень редко	Гематурия Азотемия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Мужское бесплодие Эректильная дисфункция Гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Отеки Чувство общего недомогания Слабость Повышенная температура тела ⁸
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ⁹

Описание отдельных нежелательных реакций

- 1 Имеются очень редкие сообщения о случаях тромбоцитопении, агранулоцитоза и апластической анемии, в особенности у пациентов с нарушениями функции почек и/или печени, что подчеркивает необходимость особого внимания к этой группе пациентов (см. разделы 4.2 и 4.4).
- 2 Серьезные реакции гиперчувствительности, включая кожные реакции с шелушением кожи, лихорадкой, поражением лимфатических узлов, болью в суставах и/или эозинофилией, включая синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), встречаются редко (см. раздел «Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»). Связанные с гиперчувствительностью васкулит и реакции со стороны тканей могут проявляться различным образом, в том числе гепатитом, поражением почек, острым холангитом, ксантиновыми камнями и очень редко судорожными припадками. Очень редко встречаются сообщения об остром анафилактическом шоке. Если данные реакции будут иметь место, что может случиться в любой момент времени в ходе лечения, применение аллопуринола следует немедленно и окончательно прекратить.
Отсроченное нарушение с полиорганной гиперчувствительностью (известное как синдром гиперчувствительности или DRESS - лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями) с лихорадкой, сыпью, васкулитом, поражением лимфатических узлов, псевдолимфомой, болью в суставах, лейкопенией, эозинофилией, гепато-спленомегалией, отклонениями функциональных проб печени и синдромом исчезновения желчных путей (разрушение и исчезновение внутрипеченочных желчных путей) встречается в различных сочетаниях. Могут быть

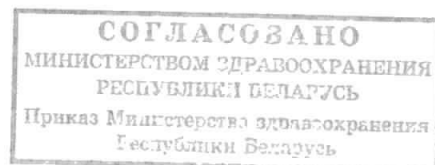
9236 - 2023

затронуты другие органы (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард и толстый кишечник). Если разовьются данные реакции, что может случиться в любой момент времени в ходе лечения, применение препарата Милурит следует немедленно и окончательно прекратить. Повторно начинать прием препарата пациентами с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН не следует. Кортикостероиды могут быть полезны при лечении реакций гиперчувствительности со стороны кожи.

В случаях развития генерализованных реакций гиперчувствительности у этих пациентов обычно имелись нарушения функции почек и/или печени, в особенности, когда имел место 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 ранних клинических исследованиях отмечались тошнота и рвота. Более поздние сообщения свидетельствуют о том, что эта реакция не является значительной проблемой и ее можно избежать, принимая аллопуринол после приема пищи.
- 5 Нарушения функции печени были описаны и без манифестации более 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 синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ССД/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 связан с риском развития зависимого от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. 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 Описано развитие лихорадки в сочетании с признаками и симптомами более генерализованной реакции гиперчувствительности, а также и без их наличия (см. подраздел «Нарушения со стороны иммунной системы»).
- 9 Повышение уровня ТТГ, наблюдавшееся в соответствующих исследованиях, не влияло на уровень Т4 и не указывало на появление субклинического гипотиреоза.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях



9236 - 2023

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.

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 231-85-14

Факс: +375 (17) 252-53-58

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

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Описан случай приема внутрь 22,5 г аллопуринола без развития нежелательных реакций.

У пациента, принявшего 20 г аллопуринола, отмечались симптомы, включавшие тошноту, рвоту, диарею и головокружение. После общих поддерживающих мероприятий состояние нормализовалось.

Массивное всасывание аллопуринола в кровь может приводить к значительному подавлению действия ксантиноксидазы, которое само по себе не приводит к нежелательным явлениям, но может влиять на одновременно применяемые лекарственные средства, в особенности, на 6-меркаптопурин и/или азатиоприн.

Лечение:

Специфический антидот неизвестен.

Поддержание адекватного баланса жидкости в организме с целью обеспечения оптимального диуреза способствует выведению аллопуринола и его метаболитов. В случае необходимости возможен гемодиализ.

5 ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоподагрические средства; ингибиторы образования мочевой кислоты.

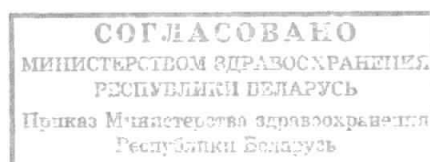
Код АТХ: M04AA01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Аллопуринол является ингибитором ксантиноксидазы. Аллопуринол и его основной метаболит оксипуринол понижают уровень концентрации мочевой кислоты в плазме крови и моче путем подавления ксантиноксидазы, фермента, обеспечивающего окисление гипоксантина до ксантина и ксантина до мочевой кислоты. Наряду с подавлением катаболизма пуринов у некоторых, но не у всех, пациентов с гиперурикемией угнетается биосинтез пуринов *de novo* по механизму обратной связи, что опосредовано угнетением фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозил-трансферазы. Другими метаболитами аллопуринола являются аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7 рибозид.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция



9236 - 2023

Аллопуринол активен при пероральном применении. Он быстро всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. По данным фармакокинетических исследований, аллопуринол определяется в крови уже через 30-60 минут после приема. Биодоступность аллопуринола варьирует от 67 % до 90 %. Максимальная концентрация препарата в плазме крови отмечается приблизительно через 1,5 часа после перорального приема препарата Милурит. Затем концентрация аллопуринола быстро снижается и спустя 6 часов после приема в плазме крови определяются лишь следовые количества препарата. Максимальная плазменная концентрация активного метаболита – оксипуринола обычно отмечается через 3-5 часов после приема внутрь препарата Милурит и уровень его концентрации в плазме крови снижается значительно медленнее.

Распределение

Аллопуринол почти не связывается с белками плазмы крови, поэтому изменения уровня связывания с белками не должны оказывать существенного влияния на его клиренс. Кажущийся объем распределения аллопуринола составляет приблизительно 1,6 л/кг, что говорит о достаточно выраженном поглощении препарата тканями. Содержание аллопуринола в различных тканях человека не изучено, однако весьма вероятно, что аллопуринол и оксипуринол в наибольшей концентрации присутствуют в печени и слизистой оболочке кишечника, где регистрируется высокая активность ксантиноксидазы.

Биотрансформация

Основным метаболитом аллопуринола является оксипуринол. К другим метаболитам аллопуринола относятся аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид.

Элиминация

Приблизительно 20 % принятого перорально аллопуринола выводится через кишечник в течение 48-72 часов. Аллопуринол выводится в основном путем метаболического превращения в оксипуринол под действием ксантиноксидазы и альдегидоксидазы, при этом менее чем 10 % суточной дозы выводятся почками в виде неизмененного аллопуринола. Период полувыведения аллопуринола из плазмы крови составляет около 0,5-1,5 часов.

Ферменты ксантин-оксидаза и альдегид-оксидаза метаболизируют аллопуринол в оксипуринол. Оксипуринол также ингибирует ксантин-оксидазу.

Оксипуринол является более слабым ингибитором ксантиноксидазы по сравнению с аллопуринолом, однако, его период полувыведения значительно более длительный. Таким образом, эффективное подавление активности ксантиноксидазы поддерживается в течение 24 часов при однократном в сутки приеме аллопуринола. У пациентов с нормальной функцией почек содержание оксипуринола медленно увеличивается вплоть до достижения равновесной концентрации оксипуринола в плазме крови. У таких пациентов при приеме аллопуринола в дозе 300 мг в сутки концентрация оксипуринола в плазме крови, как правило, составляет 5-10 мг/л. Другими метаболитами аллопуринола являются аллопуринол-рибозид и аллопуринол-7-рибозид. Оксипуринол выводится почками в неизмененном виде, однако в связи с канальцевой реабсорбцией он обладает длительным периодом полувыведения, варьирующим от 13 до 30 часов. Такие значительные расхождения могут быть связаны с различиями в структуре исследований и/или клиренсе креатинина у пациентов.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушенной функцией почек клиренс 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 при клиренсе креатинина 10-20 мл/мин после длительной терапии аллопуринолом в дозе 300 мг в сутки концентрация оксипуринола в плазме крови достигала приблизительно 30 мг/л. Такая

9236 - 2023

концентрация оксипуринола может определяться у пациентов с нормальной функцией почек при применении аллопуринола в дозе 600 мг в сутки. Поэтому, при лечении пациентов с нарушением функции почек требуется снижать дозу препарата Милурит.

Пожилые пациенты

У пациентов пожилого возраста значительные изменения фармакокинетики аллопуринола маловероятны. Исключение составляют пациенты с нарушениями функции почек (см. подраздел «Пациенты с почечной недостаточностью»).

5.3 Данные доклинической безопасности

Мутагенность

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

Аллопуринол не образует нитрозосоединений *in vitro* и не вызывает трансформации лимфоцитов *in vitro*.

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

Канцерогенность

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

Тератогенность

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

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Таблетки 100 мг:

Лактозы моногидрат

Картофельный крахмал

Повидон К-25

Тальк

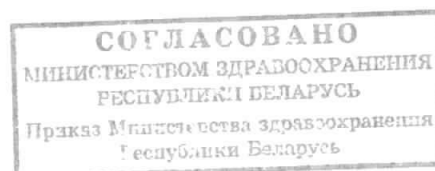
Магния стеарат

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Таблетки 300 мг:

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия крахмалгликолят (тип А)



Желатин
Магния стеарат
Кремния диоксид коллоидный безводный

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30°C!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 или 120 таблеток во флаконах из коричневого стекла с полиэтиленовыми крышками с контролем первого вскрытия, снабженными амортизатором-гармошкой. Один флакон упакован в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению препарата для пациентов (листом-вкладышем).

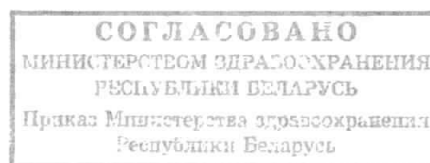
6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

Отпускается по рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38
Телефон: (36-1) 803-5555
Факс: (36-1) 803-5529
Электронная почта: mailbox@egis.hu



7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В Республике 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(52)
Факс: (017) 227-35-53
Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

10636/18

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

26.03.2018.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА