

Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc



DULERINOL

Viên nén Allopurinol 100 mg, 200 mg, 300 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

THÀNH PHẦN VÀ HÀM LƯỢNG

Mỗi viên nén có chứa:

Hoạt chất:

Viên nén Allopurinol 100 mg: Allopurinol..... 100 mg.

Viên nén Allopurinol 200 mg: Allopurinol..... 200 mg.

Viên nén Allopurinol 300 mg: Allopurinol..... 300 mg.

Tá dược vừa đủ: Lactose monohydrat 200, cellulose vi tinh thể 102, povidon K30, tinh bột natri glycolat loại A, silic keo khan, magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén Allopurinol 100 mg: Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HBP”, một mặt trơn láng, cạnh và thành viên có rãnh.

Viên nén Allopurinol 200 mg: Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình oval, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lảnh lặn.

Viên nén Allopurinol 300 mg: Viên nén màu trắng đến trắng ngà, hình capsule, hai mặt khum, một mặt được dập chìm chữ “HERA”, một mặt có vạch ngang, cạnh và thành viên lảnh lặn.

CHỈ ĐỊNH

Allopurinol được chỉ định để giảm nồng độ urat quá mức khi có sự lắng đọng urat/acid uric (như viêm khớp do gút, hạt tophi ở da, sỏi thận). Allopurinol cũng được chỉ định khi nồng độ urat quá mức là nguy cơ lâm sàng có thể dự đoán được (như hóa trị liệu điều trị ung thư).

Cơ thể dư thừa urat thường là nguyên phát nhưng cũng có thể liên quan đến các tình trạng khác, như bệnh ung thư và cách điều trị, một số rối loạn do thiếu hụt enzym dẫn đến sản xuất quá nhiều urat (như hội chứng Lesch-Nyhan, thiếu hụt glucose-6-phosphate bao gồm bệnh dự trữ glycogen), suy thận mạn tính, điều trị lợi tiểu và bệnh vẩy nến.

Allopurinol được chỉ định để điều trị sỏi thận calci oxalat hỗn hợp tái phát ở những bệnh nhân tăng acid uric huyết thanh hoặc nước tiểu, khi các biện pháp truyền dịch, chế độ ăn uống và các biện pháp tương tự đã thất bại.

Allopurinol còn được chỉ định để điều trị sỏi thận do 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) có liên quan đến thiếu hụt adenine phosphoribosyltransferase.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

Người lớn

Nên bắt đầu dùng allopurinol với liều thấp, ví dụ 100 mg/ngày, để giảm nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn. Chỉ nên xem xét tăng liều nếu đáp ứng với urat huyết thanh không đạt yêu cầu. Cần đặc biệt thận trọng nếu chức năng thận kém.

Nên bắt đầu điều trị với liều khởi đầu 100 mg/ngày, có thể uống một lần duy nhất. Sau đó, điều chỉnh liều theo nồng độ acid uric huyết thanh (liều tối đa hàng ngày 900 mg). Liều lớn hơn 300 mg nên được chia làm nhiều lần.

Liều duy trì phụ thuộc vào đáp ứng của mỗi cá nhân.

Liều duy trì thông thường:

Bệnh nhẹ: 100 mg – 200 mg/ngày.

Bệnh vừa phải: 200 mg – 600 mg/ngày.

Bệnh nặng: 700 mg – 900 mg/ngày.

Trẻ em

Trẻ em dưới 15 tuổi: 10 – 20 mg/kg thể trọng/ngày, tối đa 400 mg/ngày. Ở trẻ em, chủ yếu được chỉ định trong các bệnh lý ác tính, đặc biệt là bệnh bạch cầu và một số rối loạn enzym (như hội chứng Lesch-Nyhan).

Người cao tuổi

Không có sẵn dữ liệu cụ thể. Nên sử dụng liều thấp nhất cho đáp ứng lâm sàng mong muốn và chú ý đến tình trạng các bệnh mắc kèm như suy thận.

Suy thận

Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ qua thận nên suy giảm chức năng thận có thể dẫn đến sự lưu giữ thuốc và các chất chuyển hóa của nó làm kéo dài thời gian bán thải trong huyết tương. Nên bắt đầu dùng allopurinol với liều thấp, như 100 mg/ngày, để giảm nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn. Chỉ nên xem xét tăng liều nếu đáp ứng với urat huyết thanh không đạt yêu cầu. Cần đặc biệt thận trọng nếu chức năng thận kém. Trong trường hợp suy thận nặng, nên sử dụng ít hơn 100 mg/ngày hoặc dùng liều duy nhất 100 mg với khoảng cách giữa 2 lần dùng thuốc dài hơn 1 ngày. Có thể phải giảm liều dùng và tần suất dùng thuốc theo chỉ định bằng cách theo dõi nồng độ acid uric huyết thanh.

Nếu có sẵn phương tiện để theo dõi nồng độ oxipurinol trong huyết tương, nên điều chỉnh liều để duy trì nồng độ oxipurinol trong huyết tương dưới 100 $\mu\text{mol/L}$ (15,2 mg/L).

Chạy thận nhân tạo

Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ bằng cách chạy thận nhân tạo. Nếu cần lọc máu hai hoặc ba lần một tuần, nên xem xét một lịch dùng thuốc thay thế 300 – 400 mg allopurinol ngay lập tức sau mỗi lần lọc máu.

Suy gan

Nên giảm liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng gan. Nên kiểm tra chức năng gan định kỳ trong giai đoạn đầu của quá trình điều trị.

Điều trị tình trạng lượng urat tăng cao (như bệnh ung thư, hội chứng Lesch-Nyhan)

Nên điều chỉnh tình trạng tăng acid uric máu và/hoặc tăng acid uric niệu hiện có bằng allopurinol trước khi bắt đầu liệu pháp gây độc tế bào. Điều quan trọng là phải đảm bảo đủ nước để duy trì sự bài niệu tối đa và cố gắng kiềm hóa nước tiểu để tăng khả năng hòa tan urat/acid uric trong nước tiểu. Liều dùng của allopurinol nên ở mức thấp hơn liều khuyến cáo.

Nếu bệnh thận do urat hoặc bệnh lý khác làm suy giảm chức năng thận, nên tuân theo khuyến cáo trong phần suy thận.

Các bước này có thể làm giảm nguy cơ lắng đọng xanthine và/hoặc oxipurinol làm phức tạp tình trạng lâm sàng.

Khuyến cáo giám sát

Nên điều chỉnh liều dùng bằng cách theo dõi nồng độ urat trong huyết thanh và nồng độ urat/acid uric trong nước tiểu vào những khoảng thời gian thích hợp.

Phối hợp với thuốc đào thải acid uric

Allopurinol không gây ảnh hưởng đến tác dụng của thuốc đào thải acid uric nên có thể dùng đồng thời. Khi chuyển từ thuốc đào thải acid uric sang allopurinol, nên sử dụng cả hai thuốc trong một khoảng thời gian từ 1 đến 3 tuần để đảm bảo tác dụng hạ acid uric liên tục.

Cách dùng:

Dùng đường uống, sau bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với allopurinol hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Hội chứng quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN)

Phản ứng quá mẫn với allopurinol có thể có nhiều biểu hiện khác nhau, gồm phát ban dát sẩn, hội chứng quá mẫn (DRESS) và SJS/TEN.

Những phản ứng này được chẩn đoán lâm sàng và biểu hiện lâm sàng vẫn là cơ sở để đưa ra quyết định. Nếu xảy ra các phản ứng này bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị, nên ngừng dùng allopurinol ngay lập tức. Không nên sử dụng lại thuốc này ở những bệnh nhân có hội chứng quá mẫn và SJS/TEN. Corticosteroid có thể hữu ích trong kiểm soát các phản ứng quá mẫn trên da.

Alen HLA-B*5801

Đã chứng minh alen HLA-B*5801 có liên quan đến nguy cơ phát triển hội chứng quá mẫn có liên quan đến allopurinol và SJS/TEN. Tần suất mang alen HLA-B*5801 rất khác nhau theo chủng tộc: lên đến 20% ở người Hán, 8 – 15% ở người Thái, khoảng 12% ở người Hàn Quốc và 1 – 2% ở người Nhật Bản hoặc châu Âu.

Nên sàng lọc HLA-B*5801 trước khi bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho nhóm bệnh nhân được biết là có tỷ lệ alen này phổ biến. Ngoài ra, có thể tăng nguy cơ ở bệnh nhân có bệnh thận mạn tính kèm theo. Nếu kiểu gen HLA-B*5801 không hiện diện ở bệnh nhân gốc Hán, Thái hoặc Hàn Quốc, nên đánh giá cẩn thận lợi ích và nguy cơ tiềm ẩn trước khi bắt đầu điều trị. Chưa chứng minh việc ứng dụng kiểu gen ở các đối tượng khác.

Nếu đã biết bệnh nhân là người mang alen HLA-B*5801 (đặc biệt đối với bệnh nhân gốc Hán, Thái hoặc Hàn Quốc), chỉ nên bắt đầu điều trị bằng allopurinol trong trường hợp không có lựa chọn điều trị hợp lý khác và nếu lợi ích mang lại được xem là lớn hơn rủi ro. Cần đặc biệt thận trọng để xác định các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn, SJS/TEN, nên thông báo bệnh nhân ngừng điều trị ngay lập tức khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên.

SJS/TEN cũng có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có alen HLA-B*5801, bất kể dân tộc nào.

Suy thận mạn tính

Bệnh nhân bị suy thận mạn tính và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thiazide, có thể tăng nguy cơ phát triển các phản ứng quá mẫn gồm SJS/TEN liên quan đến allopurinol. Cần đặc biệt thận trọng để xác định các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn, SJS/TEN, nên thông báo bệnh nhân ngừng điều trị ngay lập tức và vĩnh viễn khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên.

Suy gan hoặc suy thận

Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Bệnh nhân điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim, ví dụ bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển, có thể đồng thời bị suy giảm chức năng thận, do đó nên thận trọng khi sử dụng allopurinol.

Tăng acid uric máu không triệu chứng

Bản thân tăng acid uric máu không triệu chứng thường không được xem là một chỉ định điều trị của allopurinol. Uống nhiều nước và thay đổi chế độ ăn, kết hợp với kiểm soát nguyên nhân cơ bản có thể khắc phục tình trạng này.

Cơn gút cấp tính

Không bao giờ bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho đến khi cơn gút cấp tính thuyên giảm, vì có thể thúc đẩy các cơn gút tiếp theo.

Trong giai đoạn đầu điều trị bằng allopurinol, cũng như các thuốc tăng đào thải acid uric, có thể thúc đẩy cơn viêm khớp gút cấp tính. Do đó, nên dự phòng bằng thuốc chống viêm phù hợp hoặc colchicine trong ít nhất một tháng. Nên tham khảo tài liệu để biết chi tiết về liều dùng thích hợp, các cảnh báo và thận trọng.

Nếu các cơn cấp tính phát triển ở bệnh nhân dùng allopurinol, nên tiếp tục điều trị với liều lượng như cũ trong khi cơn cấp tính được điều trị bằng thuốc chống viêm thích hợp.

Lắng đọng xanthine

Trong các bệnh mà tốc độ hình thành urat tăng nhanh (như bệnh ung thư và cách điều trị bệnh, hội chứng Lesch-Nyhan), hiếm gặp nồng độ tuyệt đối của xanthine trong nước tiểu có thể tăng đủ để cho phép lắng đọng trong đường tiểu niệu. Có thể giảm thiểu nguy cơ bằng cách uống nước đầy đủ để pha loãng nước tiểu tối đa.

Ở những bệnh nhân bệnh máu ác tính, nên điều chỉnh tình trạng tăng acid uric máu hiện có trước khi bắt đầu điều trị bằng thuốc độc tế bào.

Ảnh hưởng của sỏi thận acid uric

Điều trị đầy đủ bằng allopurinol sẽ hòa tan những viên sỏi acid uric lớn trong vùng chậu có khả năng ảnh hưởng đến niệu đạo.

Rối loạn tuyến giáp

Trong một nghiên cứu mở rộng nhãn mở dài hạn, đã quan sát thấy mức TSH tăng ($> 5,5$ $\mu\text{IU/mL}$) ở 5,8% bệnh nhân đang điều trị bằng allopurinol dài ngày. Cần thận trọng khi sử dụng allopurinol ở bệnh nhân suy giảm chức năng tuyến giáp.

Tá dược

Sản phẩm chứa lactose, do đó không nên dùng cho những bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Trong thai kỳ

Không có đủ bằng chứng về sự an toàn của allopurinol trong thai kỳ ở người, mặc dù thuốc đã được sử dụng rộng rãi trong nhiều năm mà không có hậu quả xấu rõ ràng.

Chỉ nên dùng thuốc trong thai kỳ khi không có phương pháp điều trị thay thế an toàn hơn và khi tình trạng bệnh gây rủi ro cho mẹ hoặc thai nhi.

Thời kỳ cho con bú

Allopurinol và chất chuyển hóa oxipurinol được bài tiết qua sữa mẹ. Không khuyến cáo sử dụng allopurinol trong thời gian cho con bú.

Các báo cáo chỉ ra rằng allopurinol và oxipurinol được bài tiết qua sữa mẹ. Khi dùng allopurinol với liều 300 mg/ngày, đã chứng minh nồng độ trong sữa mẹ của allopurinol là 1,4 mg/L và oxipurinol là 53,7 mg/L. Tuy nhiên, không có dữ liệu liên quan đến ảnh hưởng của allopurinol hoặc các chất chuyển hóa đối với trẻ bú mẹ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Vì các phản ứng không mong muốn như buồn ngủ, chóng mặt và mất điều hòa đã được ghi nhận ở những bệnh nhân dùng allopurinol, nên bệnh nhân phải thận trọng trước khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc tham gia các hoạt động mạo hiểm cho đến khi chắc chắn allopurinol không ảnh hưởng xấu đến hoạt động của họ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

6-mercaptopurine và azathioprine

Azathioprine được chuyển hóa thành 6-mercaptopurine bị bất hoạt bởi xanthine oxidase. Khi dùng đồng thời 6-mercaptopurine hoặc azathioprine với allopurinol, chỉ nên dùng 1/4 liều thông thường của 6-mercaptopurine hoặc azathioprine vì sự ức chế xanthine oxidase sẽ kéo dài tác dụng của chúng.

Vidarabine (Adenine Arabinoside)

Có một số bằng chứng cho thấy thời gian bán thải trong huyết tương của vidarabine tăng lên khi có mặt allopurinol. Khi sử dụng đồng thời hai thuốc, cần theo dõi chặt chẽ để xác định độc tính.

Tăng nguy cơ rối loạn thần kinh (run, lú lẫn) do ức chế một phần chuyển hóa của thuốc kháng virus.

Các salicylate và các chất đào thải acid uric

Oxipurinol, chất chuyển hóa chính của allopurinol và có hoạt tính được lý, được thải trừ qua thận theo cách tương tự như urat. Do đó, các thuốc có tác dụng đào thải acid uric, như probenecid hoặc salicylate liều cao, có thể đẩy nhanh quá trình đào thải oxipurinol. Điều này có thể làm giảm tác dụng điều trị của allopurinol, nhưng mức độ của tương tác này cần được đánh giá theo từng trường hợp cụ thể.

Chlorpropamide

Phối hợp allopurinol với chlorpropamide khi chức năng thận kém, có thể làm tăng nguy cơ tác dụng hạ đường huyết kéo dài vì allopurinol và chlorpropamide có thể cạnh tranh bài tiết ở ống thận.

Thuốc chống đông máu coumarin

Đã có những báo cáo hiếm hoi về tăng tác dụng của wafarin và các thuốc chống đông máu coumarin khác khi dùng đồng thời với allopurinol, do đó, phải theo dõi cẩn thận tất cả các bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu.

Tăng tác dụng của thuốc chống đông máu đường uống và nguy cơ chảy máu (giảm chuyển hóa ở gan). Theo dõi thường xuyên hơn mức prothrombin và INR. Điều chỉnh liều thuốc chống đông máu đường uống khi điều trị bằng allopurinol và 8 ngày sau khi ngừng thuốc.

Phenytoin và carbamazepine

Allopurinol có thể ức chế quá trình oxy hóa phenytoin ở gan nhưng chưa chứng minh ý nghĩa lâm sàng. Nồng độ carbamazepine trong huyết tương có thể tăng dần và có thể cần giảm liều carbamazepine.

Theophylline

Đã ghi nhận sự ức chế chuyển hóa của theophylline. Có thể giải thích cơ chế tương tác là do xanthine oxidase tham gia vào quá trình chuyển hóa sinh học của theophylline ở người. Nên theo dõi nồng độ theophylline ở những bệnh nhân bắt đầu hoặc tăng liều điều trị bằng allopurinol.

Ampicillin/amoxicillin

Đã có báo cáo tăng tần suất phát ban da ở những bệnh nhân dùng ampicillin hoặc amoxicillin đồng thời với allopurinol so với những bệnh nhân không dùng cả hai loại thuốc này. Chưa xác định nguyên nhân của phối hợp thuốc này. Tuy nhiên, khuyến cáo ở bệnh nhân dùng allopurinol nên sử dụng thuốc thay thế cho ampicillin hoặc amoxicillin nếu có.

Cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, mechloroethamine

Đã ghi nhận sự ức chế tủy xương tăng cường bởi cyclophosphamide và các chất gây độc tế bào khác ở những bệnh nhân mắc bệnh ung thư (không phải bệnh bạch cầu) có sử dụng allopurinol. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu có đối chứng ở những bệnh nhân được điều trị bằng cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine và/hoặc mechloroethamine (chlormethine hydrochloride) allopurinol dường như không làm tăng phản ứng gây độc của các chất gây độc tế bào này.

Ciclosporine

Các báo cáo cho thấy nồng độ huyết tương của ciclosporine có thể tăng lên khi dùng đồng thời với allopurinol. Cần tính đến khả năng tăng độc tính của ciclosporine khi kết hợp các thuốc này.

Didanosine

Ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân nhiễm HIV dùng didanosine, giá trị C_{max} và AUC trong huyết tương của didanosine tăng gần gấp đôi khi dùng đồng thời với allopurinol (300 mg/ngày) mà không ảnh hưởng đến thời gian bán thải. Thường không khuyến cáo dùng đồng thời hai thuốc này. Nếu buộc phải dùng đồng thời, có thể cần giảm liều didanosine và cần theo dõi bệnh nhân chặt chẽ.

Thuốc lợi tiểu

Đã có báo cáo tương tác giữa allopurinol và furosemide làm tăng nồng độ urat trong huyết thanh và nồng độ oxipurinol trong huyết tương.

Đã ghi nhận tăng nguy cơ quá mẫn khi sử dụng đồng thời allopurinol và thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thuốc lợi tiểu thiazide, nhất là ở người suy thận.

Thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACE)

Tăng nguy cơ quá mẫn đã được báo cáo khi sử dụng đồng thời allopurinol và thuốc ức chế men chuyển angiotensin, đặc biệt ở người suy thận.

Capecitabin

Nên tránh sử dụng đồng thời allopurinol và capecitabine (tiền chất của fluorouracil) vì allopurinol có thể làm giảm hoạt tính của capecitabine.

Thuốc kìm tế bào

Khi dùng allopurinol đồng thời với thuốc kìm tế bào (như cyclophosphamide, doxorubicin, bleomycin, procarbazine, các alkyl halide), các bất thường về máu có thể xảy ra thường xuyên hơn so với khi dùng riêng lẻ. Do đó, nên thường xuyên theo dõi công thức máu.

Nhôm hydroxid

Sử dụng đồng thời với nhôm hydroxid có thể giảm tác dụng của allopurinol. Nên uống hai thuốc này cách nhau ít nhất 3 giờ.

Tương kỵ

Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Tần suất của những tác dụng không mong muốn được xác định từ dữ liệu sau khi thuốc lưu hành.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến allopurinol hiếm gặp ở các đối tượng điều trị thông thường và thường nhẹ. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ cao hơn khi có bệnh thận và/hoặc bệnh gan.

Thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$)

Da và mô dưới da: Phát ban.

Xét nghiệm: Tăng nồng độ hormon kích thích tuyến giáp (TSH)¹.

Ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$)

Hệ miễn dịch: Quá mẫn².

Tiêu hóa: Buồn nôn³, tiêu chảy³, nôn³.

Gan – mật: Xét nghiệm chức năng gan bất thường⁴.

Hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$)

Gan – mật: Viêm gan (gồm hoại tử gan và viêm gan u hạt)⁴.

Da và mô dưới da: Hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử thượng bì nhiễm độc⁵.

Rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$)

Nhiễm trùng và ký sinh trùng: Nhọt.

Máu và hệ bạch huyết: Giảm tiểu cầu⁶, mất bạch cầu hạt⁶, thiếu máu bất sản⁶.

Hệ miễn dịch: U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu⁷.

Chuyển hóa và dinh dưỡng: Đái tháo đường, tăng lipid máu.

Tâm thần: Trầm cảm.

Hệ thần kinh: Hôn mê, tê liệt, mất điều hòa, bệnh thần kinh ngoại biên, dị cảm, buồn ngủ, đau đầu, rối loạn vị giác.

Mắt: Đục thủy tinh thể, rối loạn thị giác, thoái hóa điểm vàng.

Tai và mê đạo: Chóng mặt.

Tim: Đau thắt ngực, nhịp tim chậm.

Mạch máu: Tăng huyết áp.

Tiêu hóa: Thở huyết, phân mỡ, viêm miệng, thay đổi thói quen đại tiện.

Da và mô dưới da: Phù mạch⁸, bệnh da nhiễm độc, rụng tóc, thay đổi màu tóc.

Thận và tiết niệu: Huyết niệu, tăng urê máu.

Hệ sinh sản và vú: Vô sinh ở nam, rối loạn cương dương, nữ hóa tuyến vú.

Toàn thân và tại chỗ: Phù nề, uể oải, suy nhược, sốt⁹.

Không rõ tần suất

Máu và hệ bạch huyết: Thiếu máu tán huyết.

Hệ thần kinh: Viêm màng não vô trùng.

Toàn thân và tại chỗ: Ôn lạnh.

1. Sự gia tăng nồng độ hormon kích thích tuyến giáp (TSH) trong máu trong các nghiên cứu liên quan không ảnh hưởng đến nồng độ T4 tự do hoặc có mức TSH cho thấy suy giáp cận lâm sàng.

2. Quá mẫn muộn đa cơ quan (được gọi là hội chứng quá mẫn hoặc DRESS) với sốt, phát ban, viêm mạch, bệnh hạch bạch huyết, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, gan lách to, bất thường chức năng gan, hội chứng mất ống mật (phá hủy và làm mất các ống mật trong gan) xảy ra ở các dạng phối hợp khác nhau. Các cơ quan khác có thể bị ảnh hưởng (như gan, phổi, thận, tuyến tụy, cơ tim, ruột già). Đã báo cáo rất hiếm trường hợp sốc phản vệ cấp tính. Những phản ứng như vậy có thể xuất hiện bất kỳ khi nào trong quá trình điều trị. Nên ngừng hẳn allopurinol ngay lập tức và vĩnh viễn.

Không nên dùng lại thuốc này ở những bệnh nhân có hội chứng quá mẫn và SJS/TEN. Corticosteroid có thể hữu ích trong kiểm soát các phản ứng quá mẫn trên da. Khi quan sát thấy các phản ứng quá mẫn toàn thân, thường có suy thận và/hoặc gan, đặc biệt trong các trường hợp có thể dẫn đến tử vong.

3. Trong các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, đã ghi nhận buồn nôn và nôn. Các báo cáo khác cho thấy phản ứng này không phải là vấn đề nghiêm trọng và có thể tránh được bằng cách uống allopurinol sau khi ăn.

4. Rối loạn chức năng gan đã được báo cáo mà không có bất kỳ tình trạng quá mẫn toàn thân nào.

5. Phản ứng trên da là phổ biến nhất và có thể xảy ra bất kỳ khi nào trong quá trình dùng thuốc. Có thể biểu hiện như ngứa, phát ban sẩn, đôi khi có bong vảy hoặc ban xuất huyết, hiếm khi tróc da, như hội chứng Stevens-Johnson hoặc hoại tử thượng bì nhiễm độc (SJS/TEN). Nên ngừng allopurinol ngay lập tức ở bất kỳ bệnh nhân nào nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác. Nguy cơ phát triển SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác cao nhất trong vài tuần đầu điều trị. Chẩn đoán sớm và ngừng thuốc nghi ngờ ngay lập tức là biện pháp mang lại hiệu quả tốt nhất để kiểm soát các phản ứng như vậy. Nên ngừng allopurinol ngay lập tức nếu xảy ra các phản ứng này.

Nếu đã ngừng allopurinol do phản ứng trên da nhẹ (tức là không có dấu hiệu hoặc triệu chứng của SJS/TEN hoặc không có phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác), có thể bắt đầu lại allopurinol với liều thấp (ví dụ 50 mg/ngày), và tăng dần liều nếu muốn. Đã chứng minh alen HLA-B*5801 có liên quan đến nguy cơ mắc hội chứng quá mẫn và SJS/TEN liên quan đến allopurinol. Sử dụng kiểu gen như một phương pháp chẩn đoán để đưa ra quyết định điều trị bằng allopurinol vẫn chưa được chứng minh. Nếu các rối loạn da tái phát, nên ngừng allopurinol vĩnh viễn, vì có nguy cơ xảy ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng hơn. Nếu

không thể loại trừ SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác, không được sử dụng lại allopurinol vì nguy cơ phản ứng nghiêm trọng hoặc thậm chí tử vong. Chẩn đoán lâm sàng của SJS/TEN vẫn là cơ sở để đưa ra quyết định. Nếu những phản ứng như vậy xảy ra bất kỳ lúc nào trong quá trình điều trị, nên ngừng allopurinol ngay lập tức và vĩnh viễn.

6. Đã ghi nhận rất hiếm trường hợp giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt và thiếu máu bất sản, đặc biệt ở những bệnh nhân suy thận và/hoặc suy gan, do đó cần thận trọng khi sử dụng thuốc cho những đối tượng này.

7. U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch máu được mô tả là rất hiếm sau khi sinh thiết bệnh hạch bạch huyết tổng quát. Dường như có thể hồi phục khi ngừng allopurinol.

8. Đã có báo cáo phù mạch có hoặc không có các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn toàn thân khác.

9. Đã ghi nhận sốt mà không có bất kỳ dấu hiệu và triệu chứng nào của quá mẫn toàn thân với allopurinol.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Không có tác dụng không mong muốn nào được báo cáo sau khi uống tới 22,5 g allopurinol. Đối với liều lên đến 20 g, ghi nhận các triệu chứng như: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chóng mặt. Có thể hồi phục bằng các biện pháp hỗ trợ chung. Sự hấp thu lượng lớn allopurinol có thể dẫn đến ức chế đáng kể hoạt tính của xanthine oxidase mà không gây phản ứng không mong muốn trừ khi có ảnh hưởng đến các thuốc dùng đồng thời, đặc biệt là 6-mercaptopurine và/hoặc azathioprine. Uống đủ nước để duy trì sự bài niệu tối đa tạo điều kiện bài tiết allopurinol và các chất chuyển hóa của nó. Nếu cần thiết, có thể chạy thận nhân tạo.

DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Chất ức chế tổng hợp acid uric.

Mã ATC: M04AA01.

Allopurinol và chất chuyển hóa chính của nó oxipurinol làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương và nước tiểu bằng cách ức chế xanthine oxidase, enzym xúc tác quá trình oxy hóa hypoxanthine thành xanthine và xanthine thành acid uric. Ngoài việc ức chế quá trình dị hóa purine ở một số nhưng không phải tất cả bệnh nhân tăng acid uric máu, quá trình sinh tổng hợp *de novo* purine bị ức chế thông qua ức chế phản hồi của hypoxanthine – guanine phosphoribosyltransferase. Các chất chuyển hóa khác của allopurinol gồm allopurinol-riboside và oxipurinol-7-riboside.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu:

Allopurinol có hoạt tính khi uống và được hấp thu nhanh chóng ở phần trên đường tiêu hóa. Các nghiên cứu đã phát hiện ra sự hiện diện của allopurinol trong máu từ 30 đến 60 phút sau khi uống. Ước tính sinh khả dụng của nó thay đổi trong khoảng 67 - 90%.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương của allopurinol thường đạt được sau 1,5 giờ uống allopurinol, nhưng giảm nhanh và hầu như không thể phát hiện được sau 6 giờ. Nồng độ đỉnh của oxipurinol thường đạt được từ 3 đến 5 giờ sau khi uống allopurinol và kéo dài hơn nhiều.

Phân bố:

Vì allopurinol gắn kết với protein huyết tương không đáng kể, do đó, có vẻ như sự thay đổi trong liên kết protein không ảnh hưởng nhiều đến độ thanh thải. Thể tích phân bố biểu kiến

của allopurinol là khoảng 1,6 L/kg, cho thấy sự phân bố tương đối rộng rãi vào các mô. Dữ liệu về nồng độ allopurinol trong mô ở người không có sẵn, nhưng có khả năng allopurinol và oxipurinol đạt nồng độ tối đa trong gan và niêm mạc ruột, nơi tác dụng của xanthine oxidase mạnh.

Chuyển hóa:

Chất chuyển hóa chính của allopurinol là oxipurinol. Các chất chuyển hóa khác của allopurinol gồm allopurinol-riboside và oxipurinol-7-riboside.

Thải trừ:

Khoảng 20% allopurinol uống vào được thải trừ qua phân. Allopurinol chủ yếu thải trừ qua quá trình chuyển hóa oxipurinol bởi xanthine oxidase và aldehyde oxidase, với ít hơn 10% được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu.

Thời gian bán thải trong huyết tương của allopurinol khoảng 0,5 đến 1,5 giờ.

Oxipurinol là chất ức chế xanthine oxidase yếu hơn allopurinol, nhưng thời gian bán thải của oxipurinol dài hơn nhiều, ước tính khoảng từ 13 đến 30 giờ ở người. Do đó, một liều allopurinol hàng ngày cho hiệu quả ức chế xanthine oxidase trong khoảng 24 giờ. Những bệnh nhân có chức năng thận bình thường sẽ tích lũy dần oxipurinol cho đến khi đạt được trạng thái ổn định của nồng độ oxipurinol trong huyết tương. Những bệnh nhân này điều trị bằng allopurinol 300 mg/ngày, thường sẽ có nồng độ oxipurinol trong huyết tương từ 5 đến 10 mg/L.

Oxipurinol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu nhưng có thời gian bán thải dài do tái hấp thu ở ống thận. Thời gian bán thải được báo cáo từ 13,6 đến 29 giờ. Sự khác biệt đáng kể về các giá trị này có thể giải thích bởi sự khác biệt trong các mô hình nghiên cứu lâm sàng và/hoặc độ thanh thải creatinin ở những bệnh nhân được nghiên cứu.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Độ thanh thải của allopurinol và oxipurinol giảm rõ rệt ở bệnh nhân có chức năng thận kém, dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khi điều trị dài ngày. Bệnh nhân suy thận có độ thanh thải creatinin từ 10 đến 20 mL/phút có nồng độ oxipurinol trong huyết tương khoảng 30 mg/L sau khi điều trị dài ngày với allopurinol 300 mg/ngày.

Đây là mức xấp xỉ có thể đạt được với liều 600 mg/ngày ở người có chức năng thận bình thường. Do đó, cần giảm liều allopurinol ở bệnh nhân suy thận.

Người cao tuổi

Không có khả năng thay đổi dược động học trừ trường hợp suy giảm chức năng thận.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

BẢO QUẢN

Bảo quản trong bao bì kín, nơi khô ráo, nhiệt độ dưới 30°C.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

USP.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Số lô sản xuất (Batch No.), ngày sản xuất (Mfg. date), hạn dùng (Exp. date): xin xem trên nhãn bao bì.

Sản xuất tại:

Công ty TNHH Sinh Dược phẩm HERA

Lô A17, Khu công nghiệp Tứ Hạ, thị xã Hương Trà, tỉnh Thừa Thiên Huế, Việt Nam.

