

Rx ALOPURINOL ARENA 100 MG TABLETS

(Viên nén Allopurinol 100 mg)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

*Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại
gặp phải khi sử dụng thuốc*

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén có chứa:

Thành phần hoạt chất: allopurinol 100 mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrate, maize starch, microcrystalline cellulose type 101, talc, povidone K30, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate.

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén màu trắng hoặc gần như màu trắng, hình dạng đĩa với bề mặt phẳng, đường kính 9 mm, khắc chữ V ở một mặt.

3. CHỈ ĐỊNH

Người lớn:

Điều trị tất cả các dạng tăng uric máu không thể kiểm soát được chỉ bằng chế độ ăn bao gồm tăng uric máu thứ cấp do nhiều nguyên nhân khác nhau và những biến chứng lâm sàng của các tình trạng tăng uric máu, đặc biệt triệu chứng của bệnh gút, bệnh thận có acid uric và để làm tan và phòng ngừa sỏi acid uric.

Điều trị sỏi calci oxalat hỗn hợp tái phát đồng thời với điều trị tăng uric máu khi chế độ ăn uống và các biện pháp điều trị tương tự không có hiệu quả.

Trẻ em và thanh thiếu niên:

Tăng uric máu thứ cấp do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Bệnh thận urat trong khi điều trị ung thư bạch cầu.

Rối loạn thiếu hụt enzym di truyền, hội chứng Lesch-Nyhan (thiếu hụt một phần hoặc toàn bộ enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyl transferase) và thiếu hụt enzym adenin phosphoribosyl transferase.

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng:

Người lớn:

Allopurinol nên được bắt đầu sử dụng với liều lượng thấp, ví dụ 100 mg/ngày để giảm nguy cơ các phản ứng có hại và chỉ tăng liều nếu mức độ đáp ứng nồng độ urat trong huyết thanh không đạt yêu cầu. Đặc biệt thận trọng khi sử dụng thuốc ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Khuyến nghị tuân theo chế độ liều lượng như dưới đây:

100-200 mg/ngày trong tình trạng bệnh nhẹ.

300-600 mg/ngày trong tình trạng bệnh trung bình.

700-900 mg/ngày trong tình trạng bệnh nặng.

Nếu cần dùng liều trên cơ sở mg/kg thể trọng, thì nên sử dụng liều từ 2-10 mg/kg thể trọng/ngày.

Trẻ em :

Trẻ em dưới 15 tuổi: liều dùng hàng ngày là 10-20 mg/kg (lên đến tối đa 400 mg/ngày) được chia làm 3 lần.

Thuốc hiếm khi được chỉ định sử dụng cho trẻ em, ngoại trừ các bệnh ác tính (đặc biệt là bệnh bạch cầu) và một số rối loạn enzym như hội chứng Lesch-Nyhan.

Người cao tuổi:

Không có dữ liệu cụ thể về việc sử dụng allopurinol ở người cao tuổi, vì vậy khi điều trị cho nhóm bệnh nhân này, nên sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong việc giảm nồng độ urat.

Suy thận:

Vì allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được bài tiết qua thận, chức năng thận bị suy giảm có thể dẫn đến việc tích tụ thuốc và/hoặc các chất chuyển hóa của nó trong cơ thể, do đó kéo dài thời gian bán thải trong huyết tương.

Các hướng dẫn được cung cấp trong bảng sau có thể được sử dụng như là liều lượng chỉ định trong điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh suy thận.

Độ thanh thải creatinin	Liều dùng
>20 ml/phút	Liều bình thường
10-20 ml/phút	100-200 mg/ngày
<10 ml/phút	100 mg/ngày hoặc khoảng cách liều dài hơn

Trong trường hợp suy thận nặng, khuyến cáo sử dụng liều dưới 100 mg/ngày hoặc sử dụng các liều đơn 100 mg và khoảng cách giữa các liều dài hơn một ngày. Nếu có sẵn các 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 micromol/L (15,2 mg/L).

Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó được thải trừ bằng thẩm phân thận. Nếu cần thẩm phân 2-3 lần một tuần, nên cân nhắc lựa chọn liều lượng thay thế là 300-400 mg allopurinol ngay sau mỗi lần thẩm phân khi không có thuốc nào trong thời gian tạm nghỉ.

Suy gan

Nên giảm liều ở bệnh nhân suy gan. Khuyến cáo xét nghiệm chức năng gan định kỳ trong giai đoạn đầu điều trị.

Điều trị các tình trạng chuyển hóa urat tăng cao, ví dụ như ung thư, hội chứng Lesch-Nyhan

Nên điều chỉnh tình trạng tăng acid uric máu và/hoặc tăng acid 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 bài niệu tối ưu và cố gắng kiềm hóa nước tiểu để tăng khả năng hòa tan urat/acid uric trong nước tiểu. Liều dùng của allopurinol phải ở khoảng liều thấp nhất trong chế độ liều khuyến cáo.

Nếu bệnh thận do urat hoặc bệnh lý khác làm tổn thương chức năng thận, nên tuân theo liều lượng cho bệnh nhân suy thận. Các bước này có thể làm giảm nguy cơ lắng đọng xanthin và/hoặc oxipurinol là các chất làm phức tạp tình trạng lâm sàng.

Theo dõi tình trạng bệnh nhân để điều chỉnh liều

Liều lượng nên được điều chỉnh bằng cách theo dõi nồng độ urat trong huyết thanh và nồng độ urat/acid uric niệu ở những khoảng thời gian thích hợp

Cách dùng: Allopurinol có thể dùng đường uống một lần một ngày sau bữa ăn. Nếu liều hàng ngày vượt quá 300 mg và xuất hiện tình trạng không dung nạp thuốc ở đường tiêu hóa, có thể áp dụng chia nhỏ liều thích hợp.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng allopurinol ở những bệnh nhân quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản ứng quá mẫn, hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN)

Phản ứng quá mẫn allopurinol có thể biểu hiện theo nhiều cách khác nhau, bao gồm ngoại ban dát sần, hội chứng quá mẫn (còn được gọi là DRESS) và SJS/TEN. Nếu những phản ứng này xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị, nên ngừng allopurinol ngay lập tức. Không nên tái sử dụng thuốc ở những bệnh nhân bị hội chứng quá mẫn và SJS/TEN. Corticosteroid có thể có lợi trong việc khắc phục các phản ứng quá mẫn trên da.

Suy thận mạn tính

Bệnh nhân suy thận mạn tính và sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu, đặc biệt là thiazid, có thể tăng nguy cơ phát triển các phản ứng quá mẫn bao gồm SJS/TEN liên quan đến allopurinol. Cần cảnh giác cao độ đối với các dấu hiệu của hội chứng quá mẫn hoặc SJS/TEN và bệnh nhân cần được thông báo về việc ngừng dùng thuốc ngay lập tức và vĩnh viễn khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên.

Alen HLA-B*5801

Alen HLA-B*5801 đã được chứng minh là có liên quan tới nguy cơ phát triển hội chứng quá mẫn liên quan allopurinol và SJS/TEN. Tỷ lệ người mang alen HLA-B*5801 rất khác nhau giữa các dân tộc: lên đến 20% ở người Hán của Trung Quốc, 8-15% ở người Thái, khoảng 12% ở người Hàn Quốc và 1-2% ở người Nhật Bản hoặc gốc Âu.

Sàng lọc HLA-B*5801 nên được xem xét trước khi bắt đầu điều trị bằng allopurinol ở các phân nhóm bệnh nhân mà tỷ lệ người mang alen này cao. Bệnh suy thận mạn tính có thể làm tăng nguy cơ ở những bệnh nhân như vậy. Nếu không phát hiện có kiểu gen HLA-B*5801 ở các bệnh nhân gốc Hán, Thái hoặc Hàn Quốc, cần đánh giá kỹ lưỡng những lợi ích và cân nhắc sử dụng thuốc nếu lợi ích vượt trội so với nguy cơ. Việc sử dụng kiểu gen chưa được nghiên cứu ở các nhóm bệnh nhân khác.

Nếu bệnh nhân được biết là người mang HLA-B*5801 (đặc biệt ở những người gốc Hán, Thái hoặc Hàn Quốc), không nên bắt đầu dùng allopurinol trừ khi không có phương án điều trị phù hợp nào khác và lợi ích được cho vượt trội so với nguy cơ. Cần chú ý đặc biệt đến các triệu chứng của phản ứng quá mẫn và SJS/TEN. Bệnh nhân phải được hướng dẫn ngưng điều trị ngay sau khi các triệu chứng đầu tiên xuất hiện. SJS/TEN vẫn có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã biết là không mang alen HLA-B*5801 bất kể nguồn gốc dân tộc của họ.

Suy gan hoặc suy thận

Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Bệnh nhân đang điều trị tăng huyết áp hoặc suy tim, ví dụ bằng thuốc lợi tiểu hoặc thuốc ức chế men chuyển (ACE), có thể đồng thời bị suy giảm chức năng thận, nên sử dụng allopurinol một cách thận trọng cho nhóm bệnh nhân này.

Tăng acid uric máu không triệu chứng

Tăng acid uric máu không triệu chứng thường không được chỉ định sử dụng allopurinol. Điều chỉnh dịch truyền và chế độ ăn uống có thể khắc phục tình trạng bệnh.

Cơn gút cấp tính

Không nên bắt đầu điều trị bằng allopurinol cho đến khi đợt gút cấp tính đã hết hẳn, do điều trị allopurinol sớm có thể gây thêm các đợt gút cấp khác. Bệnh nhân bị gút không nên sử dụng các thuốc chứa acetylsalicylic acid để hạ sốt hoặc giảm đau.

Trong giai đoạn đầu điều trị bằng allopurinol, cũng như với các thuốc tăng thải acid uric, có thể xuất hiện một đợt cấp tính của bệnh viêm khớp do gout. Do đó, nên điều trị dự phòng bằng thuốc chống viêm phù hợp hoặc colchicin trong ít nhất một tháng. Cần làm rõ liều lượng thích hợp cùng với các cảnh báo và thận trọng.

Nếu các đợt cấp tiến triển ở bệnh nhân dùng allopurinol, nên tiếp tục điều trị với liều lượng như cũ, đồng thời sử dụng thuốc chống viêm phù hợp để điều trị đợt cấp.

Lắng đọng xanthin

Trong những điều kiện mà tốc độ hình thành urat tăng lên rất cao (ví dụ như bệnh ác tính và các biện pháp điều trị bệnh, hội chứng Lesch-Nyhan), nồng độ tuyệt đối của xanthin trong nước tiểu, trong một số trường hợp hiếm hoi, có thể tăng cao đến mức gây lắng đọng trong đường tiết niệu. Nguy cơ này có thể được giảm thiểu bằng cách uống đủ nước để đạt được độ pha loãng nước tiểu tối ưu.

Tác động đến sỏi thận acid uric

Điều trị đầy đủ bằng allopurinol sẽ làm tan khối sỏi thận acid uric lớn có khả năng gây chèn ép ống dẫn tiểu.

Rối loạn tuyến giáp

Trong một nghiên cứu mở rộng và dài hạn, giá trị TSH tăng ($> 5,5 \mu\text{IU/mL}$) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân điều trị dài hạn với allopurinol (5,8%). Do đó, cần thận trọng khi dùng allopurinol cho bệnh nhân bị thay đổi chức năng tuyến giáp.

Không dung nạp lactose

Viên nén allopurinol có chứa lactose và do đó không nên dùng cho các bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose.

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

Phụ nữ có thai

Không có đầy đủ bằng chứng về độ an toàn của việc sử dụng allopurinol cho phụ nữ đang mang thai. Các nghiên cứu độc tính sinh sản trên động vật đã cho thấy các kết quả trái ngược nhau.

Chỉ sử dụng thuốc trong thời kỳ mang thai khi không có phương án thay thế an toàn hơn và trong các trường hợp bệnh gây nguy hiểm cho người mẹ hoặc thai nhi.

Phụ nữ cho con bú

Allopurinol và các chất chuyển hóa của nó là oxipurinol được bài tiết vào trong sữa mẹ. Nồng độ 1,4 mg/L allopurinol và 53,7 mg/L oxipurinol đã được phát hiện trong sữa của một phụ nữ dùng allopurinol 300 mg/ngày. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu nào cho thấy ảnh hưởng của allopurinol hoặc các chất chuyển hóa của nó đối với em bé bú sữa mẹ. Không khuyến cáo dùng allopurinol trong thời kỳ cho con bú.

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

Vì chóng mặt, buồn ngủ và mất điều hòa vận động đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng allopurinol, bệnh nhân nên thận trọng trước khi lái xe, sử dụng máy móc hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm cho đến khi chắc chắn rằng allopurinol không còn ảnh hưởng bất lợi đến các hoạt động của họ.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

6-mercaptopurin và azathioprin

Khi dùng đồng thời với allopurinol, liều 6-mercaptopurin và azathioprin nên được giảm đến 25% liều bình thường. Allopurinol là một chất ức chế enzym xanthin oxidase và làm giảm sự chuyển hóa azathioprin và 6-mercaptopurin. Nồng độ trong huyết thanh của các thuốc này có thể đạt tới nồng độ gây độc trừ khi thực hiện việc giảm liều.

Vidarabin (Adenin Arabinoside)

Bằng chứng cho thấy thời gian bán thải trong huyết tương của vidarabin tăng lên khi có allopurinol. Khi sử dụng đồng thời hai sản phẩm này, cần hết sức thận trọng để nhận ra các hiệu ứng độc hại tăng cường.

Salicylat và các thuốc tăng thải acid uric

Oxipurinol, chất chuyển hóa chính của allopurinol và là chất có hoạt tính điều trị, được bài tiết qua thận theo cách tương tự như urat. Do đó, các loại thuốc làm tăng thải acid uric như probenecid hoặc liều lượng lớn salicylat có thể đẩy nhanh quá trình bài tiết oxipurinol. Điều này có thể làm giảm khả năng điều trị của allopurinol, nhưng mức độ ảnh hưởng cần được đánh giá trong từng trường hợp.

Chlorpropamid

Nếu allopurinol được dùng đồng thời với chlorpropamid khi chức năng thận kém, có thể làm tăng nguy cơ hạ đường huyết kéo dài vì allopurinol và chlorpropamid có thể cạnh tranh để bài tiết qua ống thận.

Thuốc chống đông máu coumarin

Có rất ít báo cáo về tác dụng tăng cường của warfarin và các thuốc chống đông coumarin khác khi dùng đồng thời với allopurinol, do đó, tất cả bệnh nhân đang dùng thuốc chống đông máu phải được theo dõi cẩn thận.

Phenytoin

Allopurinol có thể ức chế quá trình oxy hóa phenytoin ở gan nhưng những ảnh hưởng lâm sàng vẫn chưa được chứng minh.

Theophyllin

Sự ức chế chuyển hóa của theophyllin đã được báo cáo. Cơ chế của sự tương tác có thể được giải thích là do xanthin oxidase tham gia vào quá trình chuyển hóa của theophyllin ở người. Nên theo dõi nồng độ theophyllin ở bệnh nhân bắt đầu điều trị với allopurinol hoặc khi tăng liều allopurinol.

Ampicillin/Amoxicillin

Sự gia tăng tần suất phát ban trên da đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng ampicillin hoặc amoxicillin đồng thời với allopurinol so với những bệnh nhân không dùng cả hai loại thuốc. Nguyên nhân của tương tác này vẫn chưa được nghiên cứu. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đang dùng allopurinol, khuyến cáo sử dụng các thuốc thay thế ampicillin hoặc amoxicillin nếu có thể.

Cytostatics

Khi dùng đồng thời allopurinol và cytostatics (ví dụ như cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkyl halogenides), rối loạn về máu xảy ra thường xuyên hơn so với khi dùng các thuốc đơn lẻ. Do đó, việc theo dõi công thức máu nên được thực hiện đều đặn.

Ciclosporin

Các báo cáo cho thấy nồng độ ciclosporin trong huyết tương có thể tăng lên khi điều trị đồng thời với allopurinol. Nên xem xét khả năng làm tăng độc tính của ciclosporin nếu các thuốc được sử dụng đồng thời.

Didanosin

Ở những tình nguyện viên khỏe mạnh và bệnh nhân HIV dùng didanosin, giá trị C_{max} và AUC của didanosin trong huyết tương tăng gần gấp đôi khi điều trị đồng thời với allopurinol (300 mg/ngày) mà không ảnh hưởng đến thời gian bán thải cuối cùng. Không nên dùng đồng thời 2 loại thuốc này. Nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng đồng thời, có thể phải giảm liều didanosin, và bệnh nhân phải được theo dõi chặt chẽ.

Thuốc lợi tiểu

Đã có báo cáo về sự tương tác giữa allopurinol và furosemid dẫn đến tăng nồng độ urat trong huyết thanh và oxypurinol trong huyết tương. Nguy cơ tăng các phản ứng quá mẫn cũng đã được báo cáo khi dùng allopurinol với thuốc lợi tiểu, cụ thể là thiazid, đặc biệt ở người suy thận.

Thuốc ức chế men chuyển (ACE)

Khi dùng allopurinol cùng với thuốc ức chế men chuyển có thể làm tăng nguy cơ phản ứng trên da, đặc biệt ở bệnh nhân suy thận.

Nhôm hydroxid

Nếu được dùng đồng thời với nhôm hydroxid, tác dụng của allopurinol có thể bị giảm. Nên dùng thuốc cách nhau ít nhất 3 giờ nếu đang sử dụng cả hai loại thuốc này.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại được phân nhóm theo tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10000 \leq ADR < 1/1000$) và rất hiếm gặp ($ADR < 1/10000$), và không rõ (không có số liệu). Tần suất các phản ứng có hại của thuốc dưới đây chỉ là ước tính: đối với hầu hết các trường hợp, không có sẵn số liệu thích hợp để tính toán tỉ lệ mắc bệnh. Các phản ứng có hại được xác định thông qua giám sát sau lưu hành sẽ được xếp vào tần suất hiếm gặp và rất hiếm gặp.

Tỉ lệ mắc bệnh cao hơn khi có các rối loạn về chức năng thận và/hoặc gan kèm theo.

Nhóm hệ thống cơ quan	Tần suất	Các phản ứng có hại
Nhiễm trùng và nhiễm độc	Rất hiếm gặp	Mụn nhọt
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	Rất hiếm gặp	Mất bạch cầu hạt ¹ Thiếu máu bất sản ¹ Giảm tiểu cầu ¹
Rối loạn hệ miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn ²
	Rất hiếm gặp	Ung thư tế bào lympho T angioimmunoblastic ³

		Phản ứng phản vệ
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Rất hiếm gặp	Đái tháo đường Tăng lipid máu
Rối loạn tâm thần	Rất hiếm gặp	Trầm cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Rất hiếm gặp	Hôn mê Tê liệt Mất điều hòa vận động Bệnh thần kinh ngoại biên Dị cảm Ngủ gà Đau đầu Rối loạn vị giác
	Không rõ	Viêm màng não vô trùng
Rối loạn mắt	Rất hiếm gặp	Đục thủy tinh thể Giảm thị lực Thoái hóa võng mạc
Rối loạn tai và mê đạo	Rất hiếm gặp	Chóng mặt
Rối loạn tim	Rất hiếm gặp	Đau thắt ngực Nhịp tim chậm
Rối loạn mạch máu	Rất hiếm gặp	Tăng huyết áp
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Nôn mửa ⁴ Buồn nôn ⁴ Tiêu chảy
	Rất hiếm gặp	Nôn ra máu Bệnh tiêu chảy phân mỡ Viêm miệng Thay đổi thói quen đi tiêu
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Xét nghiệm chức năng gan bất thường ⁵
	Hiếm gặp	Viêm gan (bao gồm hoại tử gan và viêm gan u hạt) ⁵
Rối loạn da và mô dưới da	Thường gặp	Phát ban
	Hiếm gặp	Phản ứng nghiêm trọng trên da: Hội chứng Stevens-Johnson/hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) ⁶
	Rất hiếm gặp	Phù mạch ⁷ Dị ứng thuốc Rụng tóc từng mảng Thay đổi màu tóc
Rối loạn thận và tiết niệu	Rất hiếm gặp	Đi tiểu ra máu Tăng ure huyết
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Rất hiếm gặp	Vô sinh ở nam giới Rối loạn cương dương

		Vú to ở nam giới
Rối loạn toàn thân và phản ứng tại chỗ	Rất hiếm gặp	Phù nề Khó chịu Suy nhược Sốt ⁸
Nghiên cứu	Thường gặp	Tăng kích thích hormon tuyến giáp ⁹

1. Rất hiếm báo cáo được ghi nhận về giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt và thiếu máu bất sản, đặc biệt là ở những người bị suy giảm chức năng thận và/hoặc gan, cần tăng cường chăm sóc đặc biệt ở nhóm bệnh nhân này.
2. Hội chứng quá mẫn DRESS với các biểu hiện sốt, phát ban, viêm mạch, nổi hạch, giả u lympho, đau khớp, giảm bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan bao gồm gan-lách to, xét nghiệm chức năng gan bất thường và hội chứng ống mật biến mất (phá hủy và biến mất các đường mật trong gan) xảy ra với nhiều triệu chứng kết hợp khác nhau. Các cơ quan khác cũng có thể bị ảnh hưởng (ví dụ như gan, phổi, thận, tuyến tụy, cơ tim và ruột kết). Nếu những phản ứng như vậy xảy ra, nó có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Nên ngưng sử dụng allopurinol ngay lập tức và vĩnh viễn trong các trường hợp này.
3. Khi các phản ứng quá mẫn toàn thân xảy ra, rối loạn thận và/hoặc gan thường xuất hiện kèm theo, đặc biệt có thể dẫn đến tử vong.
4. Ung thư tế bào lympho T angioimmunoblastic rất hiếm được mô tả sau khi sinh thiết một bệnh lý hạch toàn thân. Tình trạng có thể khắc phục được sau khi ngưng sử dụng allopurinol.
5. Trong các nghiên cứu lâm sàng ban đầu, buồn nôn và nôn đã được báo cáo. Các báo cáo khác cho thấy phản ứng này không phải là một vấn đề nghiêm trọng và có thể tránh được bằng cách uống allopurinol sau bữa ăn.
6. Suy giảm chức năng gan đã được báo cáo mà không có bằng chứng rõ ràng về quá mẫn toàn thân.
7. Phản ứng trên da là phản ứng thường gặp nhất và có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong quá trình điều trị. Chúng có thể là ngứa, dát sẩn, đôi khi có vảy, đôi khi có ban xuất huyết và hiếm khi tróc da, chẳng hạn như hội chứng Stevens-Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (SJS/TEN). Nếu các phản ứng này xảy ra, cần dừng sử dụng allopurinol ngay lập tức. SJS và TEN, hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác có nguy cơ xuất hiện trong những tuần đầu điều trị. Có thể đạt được kết quả điều trị tốt nhất nếu các triệu chứng được chẩn đoán ở giai đoạn đầu và sử dụng và ngừng ngay lập tức bất kỳ loại thuốc nghi ngờ nào. Sau khi các phản ứng nhẹ phục hồi, có thể dùng lại allopurinol nếu muốn, với liều lượng nhỏ (ví dụ 50 mg/ngày) và tăng dần liều lên. Nên cân nhắc sàng lọc gen HLA-B*5801 trước khi bắt đầu dùng lại allopurinol. Nếu phát ban tái phát, nên ngừng dùng allopurinol vĩnh viễn vì có thể xảy ra quá mẫn nghiêm trọng hơn. Nếu không thể loại trừ SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng khác, không dùng lại allopurinol do có khả năng gây phản ứng nghiêm trọng hoặc thậm chí tử vong. Chẩn đoán lâm sàng của SJS/TEN hoặc các phản ứng quá mẫn vẫn là cơ sở để đưa ra quyết định.
8. Phù mạch đã được báo cáo là xảy ra có kèm theo và không kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn toàn thân.
9. Sốt đã được báo cáo là xảy ra có kèm theo và không kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng quá mẫn toàn thân với allopurinol.
10. Sự xuất hiện của tăng hormon kích thích tuyến giáp (TSH) trong các nghiên cứu liên quan không báo cáo bất kỳ tác động nào đến nồng độ T4 tự do hoặc có nồng độ TSH cho thấy suy giáp cận lâm sàng.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Dấu hiệu

Việc sử dụng thuốc lên đến 22,5 g allopurinol mà không có tác dụng phụ đã được báo cáo. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và chóng mặt đã được báo cáo ở một bệnh nhân uống 20 g allopurinol. Bệnh nhân được phục hồi sau các biện pháp hỗ trợ chung.

Cách xử trí

Hấp thu lượng lớn allopurinol có thể dẫn đến sự ức chế mạnh hoạt động của xanthin oxidase, điều này sẽ không có tác dụng nhanh trừ khi việc kết hợp các thuốc có gây ảnh hưởng, đặc biệt là với 6-mercaptopurin và/hoặc azathioprin. Cần bù nước đầy đủ để duy trì bài niệu tối ưu tạo điều kiện thuận lợi cho bài tiết allopurinol và các chất chuyển hóa của nó. Chạy thận nhân tạo có thể được áp dụng nếu cần thiết.

12. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế hình thành acid uric

Mã ATC: M04AA01

Cơ chế tác dụng:

Allopurinol là một chất ức chế xanthin oxidase. Allopurinol và chất chuyển hóa chính của nó là oxipurinol làm giảm nồng độ acid uric trong huyết tương và nước tiểu bằng cách ức chế xanthin oxidase, enzym này xúc tác quá trình oxy hóa hypoxanthin thành xanthin và thành acid uric. Do đó, allopurinol làm giảm nồng độ acid uric trong huyết thanh, thúc đẩy việc di chuyển các acid uric lắng đọng trong các mô, làm giảm sản phẩm phân hủy của urate và ngăn chặn sự hình thành của các sỏi urat trong nước tiểu.

Tác dụng dược lực học

Ngoài sự ức chế quá trình dị hóa purin, quá trình sinh tổng hợp purin bị yếu đi thông qua sự ức chế hoạt động enzym hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase.

13. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Allopurinol có hoạt tính khi dùng đường uống và được hấp thu nhanh chóng qua đường tiêu hóa trên. Các nghiên cứu đã phát hiện allopurinol trong máu sau khi dùng thuốc 30-60 phút. Ước tính sinh khả dụng thay đổi từ 67% đến 90%. Nồng độ đỉnh trong huyết tương của allopurinol thường đạt được khoảng 1,5 giờ sau khi uống thuốc, nhưng giảm nhanh chóng và hầu như không còn sau 6 giờ. Nồng độ đỉnh của oxipurinol trong huyết tương thường đạt được khoảng 3-5 giờ sau khi uống allopurinol và kéo dài lâu hơn nhiều.

Phân bố

Allopurinol liên kết ít với protein huyết tương và do đó các sự thay đổi trong liên kết với protein không làm thay đổi đáng kể độ thanh thải. Thể tích biểu kiến của sự phân bố allopurinol là khoảng 1,6 lít/kg, điều này cho thấy sự hấp thu tương đối rộng rãi trong mô. Nồng độ allopurinol trong mô chưa được báo cáo ở người, nhưng có khả năng allopurinol và oxipurinol sẽ đạt nồng độ cao nhất trong gan và niêm mạc ruột, nơi hoạt động của xanthin oxidase cao.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Khoảng 20% allopurinol đã uống được bài tiết qua phân. Sự thải trừ allopurinol chủ yếu bằng cách chuyển hóa thành oxipurinol bởi xanthin oxidase và aldehyd oxidase, với ít hơn 10% lượng thuốc chưa chuyển hóa được bài tiết qua nước tiểu. Allopurinol có thời gian bán thải trong huyết tương khoảng 0,5 đến 1,5 giờ.

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

Oxipurinol được thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu nhưng có thời gian bán thải dài vì nó trải qua quá trình tái hấp thu ở ống thận. Các báo cáo đã cho thấy thời gian bán thải nằm trong khoảng từ 13,6 giờ đến 29 giờ. Sự khác biệt lớn về các giá trị này có thể được giải thích bởi sự thay đổi trong việc thiết kế nghiên cứu và/hoặc thay đổi độ thanh thải creatinin ở các bệnh nhân.

Dược động học ở bệnh nhân suy thận

Độ thanh thải của allopurinol và oxipurinol bị giảm mạnh ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn khi điều trị dài hạn. Bệnh nhân suy thận, trong đó trị số thanh thải creatinin từ 10 đến 20ml/phút, cho thấy nồng độ oxipurinol trong huyết tương khoảng 30mg/lít sau khi điều trị dài hạn với 300 mg allopurinol mỗi ngày. Đây là nồng độ có thể đạt được khi dùng liều 600 mg/ngày ở những người có chức năng thận bình thường. Vì thế, cần phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận.

Dược động học ở bệnh nhân cao tuổi

Động học của thuốc nhìn chung không thay đổi ngoại trừ các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 10 vi x 10 viên nén.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

a. Điều kiện bảo quản:

Bảo quản dưới 30°C, trong bao bì gốc.

b. Hạn dùng:

36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không dùng thuốc quá hạn sử dụng.

c. Tiêu chuẩn chất lượng:

TCCS

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Cơ sở sản xuất: ARENA GROUP S.A.

Địa chỉ: Bd.Dunarii nr.54, Oras Voluntari, Jud. Ilfov, cod 077190, Romania

