

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АЛОПУРИНОЛ-КВ
(ALLOPURINOL-KV)

Склад:

діюча речовина: алопуринол;

1 таблетка містить алопуринолу 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза порошкоподібна, целюлоза мікрокристалічна, повідон, поліетиленгліколь, кросповідон, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

для таблеток по 100 мг: таблетки білого або майже білого кольору круглої форми з двоопуклою поверхнею з рискою з одного боку;

для таблеток по 300 мг: таблетки білого або майже білого кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою і рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти.

Код АТХ M04A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Алопуринол та його основний метаболіт оксипуринол порушують синтез сечової кислоти, виявляють уростатичні властивості, які базуються переважно на здатності пригнічувати фермент ксантиноксидазу, що каталізує окиснення гіпоксантину до ксантину і ксантину – до сечової кислоти, що призводить до зменшення концентрації сечової кислоти і сприяє розчиненню уратів.

Фармакокінетика.

Алопуринол швидко всмоктується у верхніх відділах травного тракту. Після перорального застосування алопуринол виявляється у плазмі крові через 30-60 хвилин. Біодоступність препарату становить 67-90 %.

Пікові концентрації алопуринолу та його метаболіту оксипуринолу у плазмі крові досягаються відповідно через 1,5 години та через 3-5 годин після прийому. Алопуринол майже не зв'язується з білками плазми крові. Об'єм його розподілу становить приблизно 1,3 л/кг.

Алопуринол швидко (період напіввиведення з плазми крові становить 1-2 години) окиснюється через ксантиноксидазу та альдегідоксидазу до оксипуринолу, який також є потужним інгібітором ксантиноксидази, проте період напіввиведення метаболіту може тривати від 13 до 30 годин. З урахуванням тривалого періоду напіввиведення оксипуринолу на початку терапії може мати місце його поступове накопичення до досягнення рівноважної концентрації у плазмі крові. У пацієнтів з нормальною функцією нирок середня концентрація оксипуринолу у плазмі крові зазвичай становить 5-10 мг/л після прийому одноразової дози 300 мг алопуринолу.

Алопуринол виводиться головним чином нирками, причому менше 10 % препарату виводиться у незмінену стані. Приблизно 20 % алопуринолу виводиться з калом. Оксипуринол виводиться із сечею у незмінену стані після тубулярної реабсорбції. Порушення функції нирок призводить до подовження періоду напіввиведення оксипуринолу, тому пацієнтам з нирковою недостатністю необхідно дотримуватися рекомендацій щодо дозування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі. Лікування всіх форм гіперурикемії, що не контролюються дієтою, з рівнями сечової кислоти в сироватці крові в межах 535 мкмоль/л (9 мг/100 мл) і вище; захворювання, спричинені підвищенням рівня сечової кислоти в сироватці крові, зокрема подагра, уратна нефропатія та уратна сечокам'яна хвороба; вторинна гіперурикемія різного походження; первинна і вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі).

Таблетки по 100 мг

Діти та підлітки з масою тіла ≥ 15 кг:

- вторинна гіперурикемія різного походження;
- уратна нефропатія, яка виникла внаслідок лікування лейкемії;
- вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Ніхана (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази.

Таблетки по 300 мг

Діти та підлітки з масою тіла ≥ 45 кг:

- вторинна гіперурикемія різного походження;
- уратна нефропатія, яка виникла внаслідок лікування лейкемії;
- вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Ніхана (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до алопуринолу або до будь-якого з компонентів лікарського засобу. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв) і печінки. При кліренсі креатиніну менше 20 мл/хв таблетки по 300 мг не застосовують.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

6-Меркаптопурин та азатіоприн. При одночасному прийомі алопуринолу з 6-меркаптопурином або азатіоприном дози останніх слід знижувати до 25 %, оскільки метаболізм цих препаратів уповільнюється у зв'язку з інгібуванням ксантиноксидази, а їх ефект пролонгується.

Відарабін (аденіну арабінозид). При одночасному застосуванні алопуринолу з відарабіном пролонгується період напіввиведення останнього з плазми крові, тому цю комбінацію слід застосовувати з обережністю для уникнення можливого посилення токсичних ефектів.

Саліцилати та препарати, що сприяють виведенню сечової кислоти. Ефективність алопуринолу може знижуватися при сумісному застосуванні з препаратами, що здатні виводити сечову кислоту (сульфінпіразоном, пробенецидом, бензбромароном або саліцилатами).

Алопуринол уповільнює виведення *пробенециду*.

Хлорпропамід. При порушенні функції нирок, особливо при одночасному застосуванні з алопуринолом, може пролонгуватися гіпоглікемічний ефект хлорпропаміду, що потребує зниження дози.

Антикоагулянти (похідні кумарину). Може посилитися ефект варфарину та інших антикоагулянтів – похідних кумарину, тому потрібний частіший контроль коагуляції крові, а також зниження дози антикоагулянтів.

Фенітоїн. Алопуринол може пригнічувати метаболізм фенітоїну в печінці, проте клінічне значення цієї взаємодії не доведено.

Теофілін, кофеїн. У високих дозах алопуринол інгібує метаболізм та підвищує плазмову концентрацію теофіліну та кофеїну. На початку лікування алопуринолом або при підвищенні його дози необхідно контролювати рівень теофіліну у плазмі крові.

Ампіцилін/амоксицилін. При одночасному застосуванні алопуринолу з ампіциліном або амоксициліном є вірогідність виникнення шкірних алергічних реакцій (екзантема), тому пацієнтам, які приймають алопуринол, слід застосовувати інші антибіотики.

Цитостатики. При застосуванні алопуринолу з цитостатиками (циклофосфамід, доксорубіцин, блеоміцин, прокарбазин, мехлоретамін) спостерігалось посилене пригнічення функції кісткового мозку, тому в таких пацієнтів показники крові слід контролювати через короткі інтервали часу.

Циклоспорин. При застосуванні з алопуринолом може підвищуватися концентрація циклоспорину у плазмі крові та збільшуватися його токсичність.

Диданозин. Не рекомендується одночасне застосування з алопуринолом, оскільки спостерігалось майже подвійне збільшення C_{\max} та показників AUC для диданозину.

Каптоприл. Одночасне застосування алопуринолу та каптоприлу може підвищити ризик шкірних реакцій, особливо при хронічних захворюваннях нирок.

Особливості застосування.

При появі реакцій гіперчутливості, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, макулопапульозну екзантему, алопуринол слід негайно відмінити та не призначати його повторно.

Наявність у пацієнтів, які лікуються алопуринолом, алелі HLA-B*5801 (генетичний маркер) асоціюється з ризиком розвитку реакцій гіперчутливості. Частота наявності цього генетичного маркера в різних етнічних групах значно відрізняється (він наявний у 20 % етнічної групи Китаю ханьців, у 12 % населення Кореї, у 1-2 % японців та представників європеїдної раси). Якщо відомо, що пацієнт має алель HLA-B*5801, питання про призначення алопуринолу може розглядатися тільки тоді, коли очікувана користь від лікування переважає можливі ризики.

Такі пацієнти повинні бути проінформовані про необхідність припинення лікування при появі перших симптомів синдрому гіперчутливості.

Алопуринол не рекомендується застосовувати, якщо рівень сечової кислоти у плазмі крові нижче 535 мкмоль/л (9 мг/100 мл), при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності ураження нирок. Не вживати продукти з високим вмістом пурину (наприклад, субпродукти: нирки, мозок, печінку, серце і язик; м'ясні навари та алкоголь, особливо пиво).

При виникненні реакцій гіперчутливості (наприклад, екземи) застосування алопуринолу слід негайно припинити.

При порушенні функції нирок та печінки або раніше виявлених порушеннях гемопоезу потрібен особливо ретельний нагляд лікаря. Для пацієнтів із порушеннями функції нирок або печінки необхідно враховувати відповідні рекомендації щодо доз. Пацієнтам, які страждають на артеріальну гіпертензію або серцеву недостатність та отримують інгібітори АПФ або діуретики, слід з особливою обережністю застосовувати алопуринол.

При лікуванні подагри і сечокам'яної хвороби об'єм сечі, що виділяється, повинен бути не менше 2 л на добу.

Для запобігання підвищенню концентрації сечової кислоти у сироватці крові або сечі, що може відбуватися при радіотерапії або хіміотерапії новоутворень, а також при синдромі Леша-Ніхана, крім застосування алопуринолу слід вживати велику кількість рідини для підтримання достатнього діурезу. Крім того, для покращення виведення сечової кислоти можна робити підлужування сечі, що призводить до розчинення уратів/сечової кислоти.

Якщо уратна нефропатія або інші патологічні зміни вже спричинили порушення функції нирок, дозу слід відкоригувати згідно з показниками функції нирок.

При наявності нападів гострої подагри лікування алопуринолом не слід починати до їх повного зникнення. На початку лікування алопуринолом гострі напади подагри можуть посилюватися внаслідок мобілізації великої кількості сечової кислоти. Тому протягом перших 4 тижнів лікування необхідне одночасне застосування аналгетиків або колхіцину.

При наявності у ниркових мисках великих каменів сечової кислоти не можна виключати, що при лікуванні алопуринолом частина каменів може розчинитися і потрапити у сечовий міхур, що може в подальшому спричинити закупорку сечовода.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Алопуринол проникає у грудне молоко, тому лікарський засіб не слід приймати у період годування груддю.

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

До з'ясування індивідуальної реакції на алопуринол необхідно бути обережними при керуванні автотранспортом або іншими механізмами через можливість виникнення запаморочення, сонливості та атаксії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Добова доза визначається індивідуально залежно від рівня сечової кислоти у сироватці крові. Для зменшення ризику виникнення побічних реакцій лікування слід розпочинати з прийому 100 мг алопуринолу 1 раз на добу і підвищувати дозування тільки у випадку, якщо рівень сечової кислоти в сироватці крові знижується недостатньо.

Рекомендуються наступні режими дозування:

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

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

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

Якщо добова доза алопуринолу перевищує 300 мг, її слід розподілити на декілька прийомів (не більше 300 мг одноразово).

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

Діти та підлітки з масою тіла ≥ 15 кг.

Добова доза алопуринолу становить 10 мг/кг маси тіла, розподілена на 3 прийоми. Максимальна добова доза – 400 мг. Застосовувати таблетки по 100 мг.

Діти та підлітки з масою тіла ≥ 45 кг.

Добова доза алопуринолу становить 10 мг/кг маси тіла, розподілена на 3 прийоми. Максимальна добова доза – 400 мг.

Пацієнти літнього віку.

Через відсутність спеціальних даних щодо застосування алопуринолу цієї категорії пацієнтів рекомендується застосовувати найнижчі терапевтично обґрунтовані дози. Слід враховувати можливість порушення функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Оскільки алопуринол та його метаболіти виводяться нирками, при порушенні їх функції можливе передозування, якщо доза не була підібрана належним чином.

При тяжкому порушенні функції нирок максимальна добова доза становить 100 мг. Можливе застосування одноразової дози 100 мг з інтервалом більше доби (кожні 2-3 доби).

При необхідності підвищення дози слід контролювати сироватковий рівень оксипуринолу, який не повинен перевищувати 15,2 мкг/мл.

Кліренс креатиніну, мл/хв	Добова доза
> 20	Стандартна доза
10-20	100-200 мг

< 10	100 мг або 100 мг кожні 2-3 доби
------	----------------------------------

При гемодіалізі після кожного сеансу (2-3 рази на тиждень) застосовувати 300-400 мг алопуринолу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Пацієнтам із порушеннями функції печінки слід призначати нижчі дози. На початку лікування рекомендується здійснювати періодичний контроль показників функціональних проб печінки. Таблетки по 300 мг не слід призначати цим пацієнтам через високий вміст діючої речовини. Таблетки слід приймати після їди, не розжовуючи, разом із великою кількістю рідини.

Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання. З метою попередження утворення оксалатних і уратних каменів та при первинній гіперурикемії та подагрі у більшості випадків необхідна довготривала терапія. При вторинній гіперурикемії рекомендується проведення короткострокового лікування відповідно до тривалості підвищення рівня сечової кислоти.

Діти. Лікарський засіб не застосовувати дітям з масою тіла < 15 кг. Таблетки по 300 мг не застосовувати дітям з масою тіла < 45 кг.

Передозування.

Симптоми. Після прийому одноразової дози 20 г в одного пацієнта спостерігалися такі симптоми як нудота, блювання, діарея і запаморочення. В іншого пацієнта доза 22,5 г алопуринолу не спричинила небажаних ефектів. Після тривалого прийому 200-400 мг алопуринолу на добу пацієнтами з порушеннями функції нирок описані тяжкі симптоми інтоксикації (шкірні реакції, гарячка, гепатит, еозинофілія і загострення ниркової недостатності). При передозуванні алопуринолом суттєво пригнічується активність ксантиноксидази, проте тільки у випадку одночасного застосування з 6-меркаптопурином та азатіоприном дія препарату супроводжується значною побічною дією.

При підозрі на передозування, особливо при одночасному прийомі 6-меркаптопурину та азатіоприну, можна промити шлунок, викликати блювання або прийняти активоване вугілля та фосфат натрію, якщо після прийому лікарського засобу пройшло не більше 1 години.

Лікування. Терапія симптоматична. У разі необхідності – гемодіаліз. Специфічний антидот невідомий.

Побічні реакції.

На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри.

Побічні реакції найчастіше проявляються при наявності ниркової та/або печінкової недостатності або при одночасному застосуванні з ампіциліном або амоксициліном.

З боку шкіри: синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, алопеція, фурункульоз, набряк Квінке, знебарвлення волосся.

Найрозповсюдженіші шкірні реакції (приблизно 4 %) виникають у будь-який період лікування і можуть проявлятися у вигляді пурпуроподібного, макулопапульозного, скваматозного або ексfolіативного висипання.

При виникненні цих реакцій прийом алопуринолу слід негайно припинити. Після зменшення симптомів можна призначати лікарський засіб у низьких дозах (наприклад, 50 мг на добу). У разі необхідності цю дозу можна поступово підвищувати. При повторному прояві шкірних висипань прийом препарату необхідно припинити, оскільки можуть з'явитися тяжкі генералізовані реакції гіперчутливості.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості уповільненого типу, що супроводжуються гарячкою, шкірними висипаннями, васкулітом, лімфаденопатією, псевдолімфомою, артралгією, лейкопенією, еозинофілією, гепатоспленомегалією, відхиленням від норми

показників функціональних проб печінки (оборотне підвищення трансаміназ і лужної фосфатази); гострий холангіт і ксантинові камені; анафілактичний шок.

З боку печінки: порушення функції печінки від асимптоматичного підвищення показників функції печінки до гепатиту (включаючи некроз печінки і гранулематозний гепатит).

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея; гематемезис, стеаторея, стоматит.

З боку кровоносної системи: тяжке ушкодження кісткового мозку (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія), особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю; зміни показників крові (лейкопенія, лейкоцитоз, гранулоцитоз та еозинофілія), істинна еритроцитарна аплазія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: стенокардія.

З боку нервової системи: атаксія, периферичний неврит, порушення смакових відчуттів, кома, головний біль, нейропатія, параліч, запаморочення, сонливість, парестезія.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпертензія.

Метаболічні порушення: цукровий діабет, гіперліпідемія.

З боку психіки: депресія.

З боку репродуктивної системи: гінекомастія, імпотенція, безпліддя.

З боку сечовидільної системи: гематурія, уремія.

З боку органів зору: катаракта, дегенерація сітківки, порушення зору.

З боку кістково-м'язової системи: м'язовий біль.

Загальні порушення: загальне нездужання, астенія, набряки.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 100 мг: по 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці.

Таблетки по 300 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АЛЛОПУРИНОЛ-КВ
(ALLOPURINOL-KV)

Состав:

действующее вещество: аллопуринол;

1 таблетка содержит аллопуринола 100 мг или 300 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза порошкообразная, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, полиэтиленгликоль, кросповидон, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства:

для таблеток по 100 мг: таблетки белого или почти белого цвета круглой формы с двояковыпуклой поверхностью с риской с одной стороны;

для таблеток по 300 мг: таблетки белого или почти белого цвета, плоскоцилиндрической формы с фаской и риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа. Препараты, угнетающие образование мочевой кислоты. Код АТХ M04A A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Аллопуринол и его основной метаболит оксипуринол нарушают синтез мочевой кислоты, обладают уростатическими свойствами, которые базируются преимущественно на способности подавлять фермент ксантинооксидазу, катализирующий окисление гипоксантина в ксантин и ксантина – в мочевую кислоту, что приводит к уменьшению концентрации мочевой кислоты и способствует растворению уратов.

Фармакокинетика.

Аллопуринол быстро всасывается в верхних отделах пищеварительного тракта. После перорального применения аллопуринол определяется в плазме крови через 30-60 минут. Биодоступность препарата составляет 67-90 %.

Пиковые концентрации аллопуринола и его метаболита оксипуринола в плазме крови достигается соответственно через 1,5 часа и через 3-5 часов после приема. Аллопуринол почти не связывается с белками плазмы крови. Объем его распределения составляет примерно 1,3 л/кг.

Аллопуринол быстро (период полувыведения с плазмы крови составляет 1-2 часа) окисляется через ксантинооксидазу и альдегидоксидазу до оксипуринола, который также является мощным ингибитором ксантинооксидазы, однако период полувыведения метаболита может длиться от 13 до 30 часов. С учетом длительного периода полувыведения оксипуринола в начале терапии может иметь место его постепенное накопление до достижения равновесной концентрации в плазме крови. У пациентов с нормальной функцией почек средняя концентрация оксипуринола в плазме крови обычно составляет 5-10 мг/л после приема однократной дозы 300 мг аллопуринола.

Аллопуринол выводится главным образом почками, причем менее 10 % препарата выводится в неизменном виде. Примерно 20 % аллопуринола выводится с калом.

Оксипуринол выводится с мочой в неизменном виде после тубулярной реабсорбции.

Нарушение функции почек приводит к увеличению периода полувыведения оксипуринола, поэтому пациентам с почечной недостаточностью необходимо придерживаться рекомендаций по дозировке.

Клинические характеристики.

Показания.

Взрослые. Лечение всех форм гиперурикемии, которые не контролируются с помощью диеты, с уровнями мочевой кислоты в сыворотке крови в пределах 535 мкмоль/л (9 мг/100 мл) и выше; заболевания, вызванные повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в частности подагра, уратная нефропатия и уратная мочекаменная болезнь; вторичная гиперурикемия различного происхождения; первичная и вторичная гиперурикемия при различных гемобластозах (остром лейкозе, хроническом миелолейкозе, лимфосаркоме).

Таблетки по 100 мг

Дети и подростки с массой тела ≥ 15 кг:

- вторичная гиперурикемия различного происхождения;
- уратная нефропатия, возникшая в результате лечения лейкемии;
- врожденная ферментативная недостаточность, в частности синдром Леша-Нихана (частичный или полный дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы.

Таблетки по 300 мг

Дети и подростки с массой тела ≥ 45 кг:

- вторичная гиперурикемия различного происхождения;
- уратная нефропатия, возникшая в результате лечения лейкемии;
- врожденная ферментативная недостаточность, в частности синдром Леша-Нихана (частичный или полный дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и дефицит аденинфосфорибозилтрансферазы.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к аллопуринолу или любому из компонентов лекарственного средства. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 2 мл/мин) и печени. При клиренсе креатинина менее 20 мл/мин таблетки по 300 мг не применяют.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

6-Меркаптопурин и азатиоприн. При одновременном приеме аллопуринола с 6-меркаптопурин-

ном или азатиоприном дозы последних следует снижать до 25 %, поскольку метаболизм этих препаратов замедляется в связи с ингибированием ксантиноксидазы, а их эффект пролонгируется.

Видарабин (аденина арабинозид). При одновременном применении аллопуринола с видарабином пролонгируется период полувыведения последнего в плазме крови, поэтому эту комбинацию следует применять с осторожностью во избежание возможного усиления токсических эффектов.

Салицилаты и препараты, способствующие выведению мочевой кислоты. Эффективность аллопуринола может снижаться при одновременном применении с препаратами, которые способны выводить мочевую кислоту (сульфинпиразоном, пробенецидом, бензбромароном или салицилатами).

Аллопуринол замедляет выведение *пробенецида*.

Хлорпропамид. При нарушении функции почек, особенно при одновременном применении с аллопуринолом, может пролонгироваться гипогликемический эффект хлорпропамида, что требует снижения дозы.

Антикоагулянты (производные кумарина). Может усиливаться эффект варфарина и других антикоагулянтов – производных кумарина, поэтому необходим частый контроль коагуляции крови, а также снижение дозы антикоагулянтов.

Фенитоин. Аллопуринол может подавлять метаболизм фенитоина в печени, однако клиническое значение этого взаимодействия не доказано.

Теofilлин, кофеин. В высоких дозах аллопуринол ингибирует метаболизм и повышает плазменную концентрацию теofilлина и кофеина. В начале лечения аллопуринолом или при повышении его дозы необходимо контролировать уровень теofilлина в плазме крови.

Ампициллин/амоксициллин. При одновременном применении аллопуринола с ампициллином или амоксициллином есть вероятность возникновения кожных аллергических реакций (экзантема), поэтому пациентам, принимающим аллопуринол, следует применять другие антибиотики.

Цитостатики. При применении аллопуринола с цитостатиками (циклофосфамид, доксорубин, блеомицин, прокарбазин, мехлоретамин) наблюдалось усиленное угнетение функции костного мозга, поэтому у таких пациентов показатели крови следует контролировать через короткие интервалы времени.

Циклоспорин. При применении с аллопуринолом может повышаться концентрация циклоспорина в плазме крови и увеличиваться его токсичность.

Диданозин. Не рекомендуется одновременное применение с аллопуринолом, поскольку наблюдалось почти двойное увеличение C_{max} и показателей AUC для диданозина.

Каптоприл. Одновременное применение аллопуринола и каптоприла может повысить риск кожных реакций, особенно при хронических заболеваниях почек.

Особенности применения.

При появлении реакций гиперчувствительности, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, макулопапулезную экзантему, аллопуринол следует немедленно отменить и не назначать его повторно.

Наличие у пациентов, которые лечатся аллопуринолом, аллели HLA-B*5801 (генетический маркер) ассоциируется с риском развития реакций гиперчувствительности. Частота наличия этого генетического маркера в различных этнических группах значительно отличаются (он присутствует в 20 % этнической группы Китая ханьцев, в 12 % населения Кореи, в 1-2 % японцев и представителей европеоидной расы). Если известно, что пациент имеет аллель HLA-B*5801, вопрос о назначении аллопуринола может рассматриваться только тогда, когда ожидаемая польза от лечения превышает возможные риски.

Такие пациенты должны быть проинформированы о необходимости прекращения лечения при появлении первых симптомов гиперчувствительности.

Аллопуринол не рекомендуется применять, если уровень мочевой кислоты в плазме крови ниже 535 мкмоль/л (9 мг/100 мл), при соблюдении рекомендаций относительно диеты и отсутствии поражения почек. Не употреблять продукты с высоким содержанием пурина (например, субпродукты: почки, мозг, печень, сердце и язык; мясные навары и алкоголь, особенно пиво).

При возникновении реакции гиперчувствительности (например, экземы) применение аллопуринола следует немедленно прекратить.

При нарушении функции почек и печени или ранее выявленных нарушениях гемопозза необходимо особенно тщательное наблюдение врача. Для пациентов с нарушениями функции

почек или печени необходимо учитывать соответствующие рекомендации относительно доз. Пациентам, которые страдают на артериальную гипертензию или сердечную недостаточность и получают ингибиторы АПФ или диуретики, необходимо с особой осторожностью применять аллопуринол.

При лечении подагры и мочекаменной болезни объем выделяемой мочи должен быть не менее 2 л в сутки.

Для предотвращения повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови или моче, которая может происходить при радиотерапии или химиотерапии новообразований, а также при синдроме Леша-Нихана, кроме применения аллопуринола следует употреблять

большое количество жидкости для поддержания достаточного диуреза. Кроме того, для улучшения выведения мочевой кислоты можно прибегать к подщелачиванию мочи, что приводит к растворению уратов/мочевой кислоты.

Если уратная нефропатия или другие патологические изменения уже повлекли нарушения функции почек, дозу следует откорректировать согласно показателям функции почек.

При наличии приступов острой подагры лечение аллопуринолом не следует начинать до их полного исчезновения. В начале лечения аллопуринолом острые приступы подагры могут усиливаться в результате мобилизации большого количества мочевой кислоты. Поэтому в течение первых 4 недель лечения необходимо одновременное применение анальгетиков или колхицина.

При наличии в почечных лоханках больших камней мочевой кислоты нельзя исключать, что при лечении аллопуринолом часть камней может раствориться и попасть в мочевой пузырь, что может в дальнейшем привести к закупорке мочеточника.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Нет достаточных данных относительно применения аллопуринола в период беременности. Поскольку аллопуринол влияет на метаболизм пурина, а потенциальный риск для человека неизвестен, аллопуринол не рекомендуется применять в период беременности.

Аллопуринол проникает в грудное молоко, поэтому лекарственное средство не следует принимать в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

До выяснения индивидуальной реакции на аллопуринол необходимо быть осторожными при управлении автотранспортом или другими механизмами из-за возможности возникновения головокружения, сонливости и атаксии.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Суточная доза определяется индивидуально в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Для уменьшения риска возникновения побочных реакций лечение следует начинать с приема 100 мг аллопуринола 1 раз в сутки и повышать дозировку только в случае, если уровень мочевой кислоты в сыворотке крови снижается недостаточно.

Рекомендуются следующие режимы дозировок:

при легких состояниях – от 100 до 200 мг в сутки;

при умеренно тяжелых состояниях – от 300 до 600 мг в сутки;

при тяжелых состояниях – от 700 до 900 мг в сутки.

Если суточная доза аллопуринола превышает 300 мг, ее следует разделить на несколько приемов (не больше 300 мг однократно).

При расчете дозы препарата на массу тела пациента необходимо применять дозы 2-10 мг/кг массы тела в сутки.

Дети и подростки с массой тела ≥ 15 кг.

Суточная доза аллопуринола составляет 10 мг/кг массы тела, разделенная на 3 приема. Максимальная суточная доза – 400 мг. Применять таблетки по 100 мг.

Дети и подростки с массой тела ≥ 45 кг.

Суточная доза аллопуринола составляет 10 мг/кг массы тела, разделенная на 3 приема. Максимальная суточная доза – 400 мг.

Пациенты пожилого возраста.

Из-за отсутствия специальных данных по применению аллопуринола этой категории пациентов рекомендуется принимать самые низкие терапевтически обоснованные дозы. Следует учитывать возможность нарушения функции почек у пациентов пожилого возраста.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Поскольку аллопуринол и его метаболиты выводятся почками, при нарушении их функции возможна передозировка, если доза не была подобрана надлежащим образом.

При тяжелом нарушении функции почек максимальная суточная доза составляет 100 мг. Возможно применение однократной дозы 100 мг с интервалом более суток (каждые 2-3 дня).

При необходимости повышения дозы необходимо контролировать сывороточный уровень оксипуринола, который не должен превышать 15,2 мкг/мл.

Клиренс креатинина, мл/мин	Суточная доза
> 20	Стандартная доза
10-20	100-200 мг
< 10	100 мг или 100 мг каждые 2-3 суток

При гемодиализе, после каждого сеанса (2-3 раза в неделю) применять 300-400 мг аллопуринола.

Пациенты с нарушениями функции печени.

Пациентам с нарушениями функции печени следует назначать более низкие дозы. В начале лечения рекомендуется осуществлять периодический контроль показателей функциональных проб печени. Таблетки по 300 мг не следует назначать этим пациентам из-за высокого содержания действующего вещества.

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, вместе с большим количеством жидкости.

Продолжительность лечения зависит от течения основного заболевания. С целью предупреждения образования оксалатных и уратных камней и при первичной гиперурикемии и подагре в большинстве случаев необходима длительная терапия. При вторичной гиперурикемии рекомендуется проведение краткосрочного лечения в соответствии с продолжительностью повышения уровня мочевой кислоты.

Дети. Лекарственное средство не применять детям с массой тела < 15 кг. Таблетки по 300 мг не применять детям с массой тела < 45 кг.

Передозировка.

Симптомы. После приема однократной дозы 20 г у одного пациента наблюдались такие симптомы как тошнота, рвота, диарея и головокружение. У другого пациента доза 22,5 г аллопуринола не вызвала нежелательных эффектов. После длительного приема 200-400 мг аллопуринола в сутки пациентами с нарушениями функции почек описаны тяжелые симптомы интоксикации (кожные реакции, лихорадка, гепатит, эозинофилия и обострение почечной недостаточности). При передозировке аллопуринолом существенно подавляется активность ксантиноксидазы, однако только в случае одновременного применения с б-меркаптопурином и азатиоприном действие препарата сопровождается значительным побочным действием.

При подозрении на передозировку, особенно при одновременном приеме б-меркаптопурина и азатиоприна, можно промыть желудок, вызвать рвоту или принять активированный уголь и фосфат натрия, если после приема лекарственного средства прошло не больше 1 часа.

Лечение. Терапия симптоматическая. При необходимости – гемодиализ. Специфический антидот неизвестен.

Побочные реакции.

В начале лечения аллопуринолом могут возникать реактивные приступы подагры. Побочные реакции чаще всего проявляются при наличии почечной и/или печеночной недостаточности или при одновременном применении с ампициллином или амоксициллином.

Со стороны кожи: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, алопеция, фурункулез, отек Квинке, обесцвечивание волос.

Самые распространенные кожные реакции (приблизительно 4 %) возникают в любой период лечения и могут проявляться в виде пурпуноподобного, макулопапулезного, скваматозного или эксфолиативного высыпания.

При возникновении этих реакций прием аллопуринола следует немедленно прекратить. После уменьшения симптомов можно назначать лекарственное средство в низких дозах (например, 50 мг в сутки). При необходимости эту дозу можно постепенно повышать. При повторном проявлении кожной сыпи прием препарата необходимо прекратить, поскольку могут появиться тяжелые генерализованные реакции гиперчувствительности.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности замедленного типа, сопровождающиеся лихорадкой, кожной сыпью, васкулитом, лимфаденопатией, псевдолимфомой, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией, отклонением от нормы показателей функциональных проб печени (обратимое повышение трансаминаз и щелочной фосфатазы); острый холангит и ксантиновые камни; анафилактический шок.

Со стороны печени: нарушение функции печени от асимптоматического повышения показателей функции печени до гепатита (включая некроз печени и гранулематозный гепатит).

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, диарея; гематемезис, стеаторея, стоматит.

Со стороны кровеносной системы: тяжелое повреждение костного мозга (тромбоцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия), особенно у пациентов с почечной недостаточностью; изменения показателей крови (лейкопения, лейкоцитоз, гранулоцитоз и эозинофилия), истинная эритроцитарная аплазия.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: стенокардия.

Со стороны нервной системы: атаксия, периферический неврит, нарушение вкусовых ощущений, кома, головная боль, нейропатия, паралич, головокружение, сонливость, парестезия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: брадикардия, артериальная гипертензия.

Метаболические нарушения: сахарный диабет, гиперлипидемия.

Со стороны психики: депрессия.

Со стороны репродуктивной системы: гинекомастия, импотенция, бесплодие.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, уремия.

Со стороны органов зрения: катаракта, дегенерация сетчатки, нарушения зрения.

Со стороны костно-мышечной системы: мышечная боль.

Общие нарушения: общее недомогание, астения, отеки.

Срок годности. 5 лет.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Таблетки по 100 мг: по 10 таблеток в блистере; по 5 блистеров в пачке.

Таблетки по 300 мг: по 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. АО «КИЕВСКИЙ ВИТАМИННЫЙ ЗАВОД».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

04073, Украина, г. Киев, ул. Копыловская, 38.

Web-сайт: www.vitamin.com.ua.