

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 незміненому стані. Приблизно 20 % алопуринолу виводиться з калом. Оксипуринол виводиться із сечею у незміненому 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 контролюється 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 залопуринолом, 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 цій 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 (оборотно 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 °C 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.