

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

АЛОПУРИНОЛ-КВ

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 ксантиноксидазу, 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 ксантиноксидазу и альдегидоксидазу до оксипуринола, который также является мощным ингибитором ксантиноксидазы, 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-меркаптопурином 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 усилиться 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. Теофиллин, кофеин. В высоких дозах аллопуринол ингибирует метаболизм и повышает плазменную концентрацию теофиллина и кофеина. В начале лечения аллопуринолом или при повышении его дозы необходимо контролировать уровень теофиллина 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 St_{ax} 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 гемопоэза 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 дозирования: 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 6-меркаптопурином и азатиоприном действие препарата сопровождается значительным побочным действием. При подозрении на передозировку, особенно при одновременном приеме 6-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 пурпуроподобного, 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 оС 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.

Дата последнего пересмотра. 11.05.2018

