

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

АЛОПУРИНОЛ (ALLOPURINOL)

Склад:

діюча речовина: алопуринол;

1 таблетка містить алопуринолу (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) – 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Засоби, які застосовуються при подагрі. Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. Алопуринол. Код АТС M04A A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Для дорослих:

- гіперурикемія (з рівнем сечової кислоти в сироватці крові 500 мкмоль/л (8,5 мг/100 мл) та вище, яка не контролюється дієтою);
- захворювання, спричинені підвищенням рівня сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній сечокам'яній хворобі;
- вторинна гіперурикемія різної етіології, в т.ч. при псоріазі;
- первинна та вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі);
- цитотоксична терапія неопластичних та мієлопроліферативних захворювань.

Для дітей:

- уратна нефропатія в результаті лікування лейкемії;
- вторинна гіперурикемія різної етіології;
- вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Нієна (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та вроджений дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази

Протипоказання.

- Гіперчутливість до алопуринолу або до інших компонентів препарату;
- тяжкі порушення функції печінки або нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв);
- гострий напад подагри;
- непереносимість галактози, недостатність лактази, синдром глюкозо-галактозної мальабсорбції

Спосіб застосування та дози.

Приймати після їжі, не розжовуючи, запиваючи великою кількістю води.

Дорослим та дітям віком від 10 років добову дозу визначати індивідуально залежно від рівня сечової кислоти в сироватці крові. Зазвичай добова доза становить 100-300 мг/добу. Для зменшення ризику побічних реакцій лікування слід починати з прийому 100 мг алопуринолу один раз на добу.

При необхідності початкову дозу поступово підвищувати на 100 мг кожні 1-3 тижні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза зазвичай становить 200-600 мг/добу. В окремих випадках дозу препарату можна підвищити до 600-800 мг/добу.

Якщо добова доза перевищує 300 мг, її слід розподілити на 2-4 рівних прийоми.

При підвищенні дози необхідно проводити контроль рівня оксипуринолу в сироватці крові, який не має перевищувати 15 мкг/мл (100 мкмоль).

Максимальна разова доза становить 300 мг, максимальна добова доза – 800 мг.

Дітям віком від 3 до 6 років призначати у добовій дозі 5 мг/кг маси тіла,

віком від 6 до 10 років –

по 10 мг/кг маси тіла. Кратність прийому становить 3 рази на добу, максимальна добова доза – 400 мг.

Ниркова недостатність

Лікування слід починати з добової дози 100 мг, яку підвищують тільки у випадку недостатньої ефективності препарату. При підборі дози слід керуватись показником кліренсу креатиніну:

<i>Кліренс креатиніну</i>	<i>Добова доза Алопуринолу</i>
Більше 20мл/хв	Стандартна доза 100-300 мг
10-20 мл/хв	100-200 мг
Менше 10 мл/хв	100 мг або вищі дози з більшими інтервалами між прийомами (через 1-2 або більше днів залежно від стану пацієнта та функціональної здатності нирок)

Пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, після кожного сеансу гемодіалізу (2-3 рази на тиждень) слід застосовувати 300-400 мг Алопуринолу.

Для профілактики гіперурикемії при цитотоксичній терапії неопластичних та мієлопроліферативних захворювань Алопуринол призначати по 400 мг/добу. Препарат слід приймати за 2-3 дні до початку або одночасно з антибластомною терапією та продовжувати прийом протягом кількох днів після закінчення специфічного лікування.

Важливо забезпечити адекватну гідратацію для підтримки оптимального діурезу та олужнювати сечу для збільшення розчинності уратів у сечі.

Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання.

Пацієнти літнього віку

За відсутності конкретних даних слід застосовувати мінімальні ефективні дози.

При порушенні функції печінки дозу препарату слід зменшувати до мінімальної ефективної.

Побічні реакції.

Найбільш поширеними побічними реакціями алопуринолу є шкірні висипи. Частота побічних реакцій зростає при розладах з боку нирок та/або печінки.

Побічні реакції можуть відрізнятися залежно від захворювання, від отриманої дози, а також при призначенні в поєднанні з іншими лікарськими засобами.

На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри через мобілізацію сечової кислоти з подагричних вузликів та інших депо.

Імунна система

Нечасто – реакції гіперчутливості, у тому числі шкірні реакції

дуже рідко – лімфаденопатія, в т.ч. ангіоімунобластна лімфаденопатія (зазвичай оборотна при відміні препарату); анафілаксія, в тому числі анафілактичний шок

частота невідома – артралгія.

Серйозні генералізовані реакції гіперчутливості, у тому числі шкірні реакції, асоційовані з ексфолюацією, гарячкою, лімфаденопатією, артралгією та/або еозинофілією (див. «Шкірата підшкірна клітковина») виникають рідко. Асоційовані з реакціями гіперчутливості васкуліти і реакція тканин можуть мати різні прояви, в т.ч. гепатити, ушкодження нирок (інтерстиціальний нефрит) і дуже рідко судоми. Ці реакції можуть виникнути в будь-який момент лікування, при їх виникненні алопуринол слід негайно відмінити.

Шкіра та підшкірна клітковина

Часто – свербіж; висип, у т.ч. висівкоподібний, пурпуроподібний, макулопапульозний; *рідко* –

ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз

дуже рідко – алопеція, ангіоедема, знебарвлення волосся, фіксована медикаментозна еритема; *частота невідома* – шкірні реакції, асоційовані з еозинофілією кропив'янка.

Шкірні реакції є найбільш поширеними реакціями і можуть виникнути в будь-який період лікування, при їх виникненні прийом алопуринолу слід негайно припинити. Після зменшення симптомів можна призначати препарат у низьких дозах (наприклад, 50 мг/добу), за необхідності поступово підвищуючи. При повторному прояві шкірного висипу прийом препарату слід припинити *назавжди*, оскільки можуть з'явитися тяжкі генералізовані реакції гіперчутливості

Інфекції та інвазії

Дуже рідко – фурункульоз.

Система крові та лімфатична система (особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок та/або печінки)

Дуже рідко – тяжке ушкодження кісткового мозку тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія);
частота невідома – лейкопенія, лейкоцитоз, еозинофілія гемолітична анемія, порушення згортання крові.

Повідомлялося про випадок гострої чистої еритроцитарної аплазії, пов'язаної з терапією алопуринолом.

Метаболічні порушення

Дуже рідко – цукровий діабет, гіперліпідемія

частота невідома – на початку лікування можливі реактивні напади подагри.

Психічні порушення

Дуже рідко – депресія.

Нервова система

Дуже рідко – атаксія, кома, головний біль, нейропатії, судороги, периферичні неврити, парестезії, паралічі, сонливість, спотворення смакових відчуттів

частота невідома – запаморочення.

Органи зору

Дуже рідко – катаракта (особливо у пацієнтів літнього віку, при тривалому застосуванні високих доз) макулярні зміни, порушення зору.

Органи слуху та вестибулярний апарат

Дуже рідко – вертиго.

Серцево-судинна система

Дуже рідко – стенокардія, брадикардія, артеріальна гіпертензія;

частота невідома – васкуліти.

Травний тракт

Нечасто – нудота, блювання (можна уникнути, приймаючи алопуринол після їжі);

дуже рідко – зміна ритму дефекації, стоматит, стеаторея, гематомезис;

частота невідома – діарея, абдомінальний біль.

Гепатобіліарна система

Нечасто – безсимптомне підвищення рівнів печінкових функціональних тестів;

рідко – гепатит (включаючи гепатонекроз та гранулематозний гепатит), гострий холангіт.

Дисфункція печінки (зазвичай оборотна при відміні препарату) може виникати без явних ознак генералізованих реакцій гіперчутливості

Сечовидільна система

Дуже рідко – інтерстиціальний нефрит, гематурія, уремія;

частота невідома – нефролітіаз.

Розлади репродуктивної системи та молочних залоз

Дуже рідко – гінекомастія імпотенція, чоловіче безпліддя;

частота невідома – нічна полюція.

Загальні порушення

Дуже рідко – астенія, гарячка, відчуття нездужання набряки, міопатія міалгія ксантинові відкладення в тканинах, у тому числі в м'язах.

Гарячка може виникати з/без симптомів генералізованих реакцій гіперчутливості

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, діарея, запаморочення, головний біль, сонливість, абдомінальний біль. В окремих випадках – ниркова недостатність, гепатит.

Лікування: симптоматичне, застосовують підтримуючі заходи. Адекватна гідратація для підтримання оптимального діурезу сприяє екскреції алопуринолу та його метаболітів. За необхідності – гемодіаліз

Специфічний антидот невідомий.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Алопуринолу в період вагітності протипоказане.

При необхідності застосування препарату грудне вигодовування слід припинити.

Діти.

Таблетки Алопуринолу не застосовують дітям віком до 3 років.

Особливості застосування.

Препарат не рекомендується застосовувати при рівні сечової кислоти нижче 500мкмоль/л (відповідає 8,5 мг/100 мл) при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності тяжкого ураження нирок. Не вживати продукти з високим вмістом пуринів (наприклад, субпродукти нирки, мозок, печінка, серце і язик; м'ясні навари та алкоголь, особливо пиво).

При лікуванні алопуринолом необхідно підтримувати діурез на рівні не менше 2 л/добу, при цьому реакція сечі має бути нейтральною або слабколужною, оскільки це запобігає преципітації уратів, утворенню конкрементів. З цією метою алопуринол можна призначати у поєднанні з препаратами, що олузжують сечу.

При перших проявах шкірних висипань або будь-яких інших ознаках гіперчутливості застосування препарату слід негайно припинити, щоб запобігти розвитку більш серйозних реакцій гіперчутливості (включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).

Слід з особливою обережністю застосовувати алопуринол:

- при порушенні функції нирок та печінки – потрібний постійний нагляд лікаря, доза алопуринолу слід знижувати, враховуючи відповідні рекомендації;
- при раніше встановлених порушеннях гемопоєзу;
- пацієнтам з артеріальною гіпертензією або серцевою недостатністю, які отримують інгібітори АПФ та/або діуретики, через можливість супутніх порушень функції нирок.

Безсимптомна гіперурикемія як правило, не вважається показанням для застосування алопуринолу, оскільки зазвичай достатньо дотримання відповідної дієти та адекватного питного режиму.

Гострий напад подагри: лікування алопуринолом не слід починати до його повного купірування, оскільки можуть бути спровоковані подальші напади.

На початку лікування алопуринолом, як і іншими урикозуричними препаратами, можливі гострі напади подагри внаслідок мобілізації великої кількості сечової кислоти. Тому бажано протягом перших 4 тижнів з ціллю профілактики одночасно застосовувати нестероїдні протизапальні засоби (крім аспірину або саліцилатів) або колхіцин.

Якщо гострий напад подагри виникає у пацієнтів, які вже приймають алопуринол, лікування препаратом слід продовжувати в тій самій дозі, а гострий напад лікувати відповідними протизапальними засобами.

При адекватній терапії можливе розчинення великих уратних каменів в нирках, потрапляння їх у сечовивідні шляхи (ниркова коліка) з можливою їх закупоркою.

Для запобігання гіперурикемії пацієнтам з неопластичними захворюваннями, синдромом Леша-Нієна рекомендується призначати алопуринол до початку радіотерапії або хіміотерапії. В таких випадках слід застосовувати мінімальну ефективну дозу. Для мінімізації ризику відкладення ксантинів у сечовивідних шляхах необхідна адекватна гідратація для підтримки оптимального діурезу олузнення сечі.

Таблетки Алопуринолу містять лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати препарат.

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

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат необхідно утримуватися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами через можливість виникнення запаморочення або сонливості.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антикоагулянти кумаринового типу – посилення ефекту варфарину та інших кумаринів, тому потрібний частіший контроль показників коагуляції, а також можливе зниження дози антикоагулянтів.

Азатіоприн, меркаптопурин – оскільки алопуринол інгібує ксантиноксидазу, метаболізм цих похідних пурину уповільнюється, ефекти пролонгуються, токсичність підвищується тому їх звичайну дозу слід знизити на 50-75 % (до 1/3 звичайної дози).

Відарабін (аденіну арабінозид) – подовжується період напіввиведення останнього з ризиком підвищення його токсичності. Цю комбінацію слід застосовувати з обережністю.

Саліцилати (великі дози), урикозуричні препарати (наприклад, *сульфінпіразон, пробенецид, бензбромарон*) – можливе зниження ефективності алопуринолу через прискорення виведення його основного метаболіту оксипуринолу. Також алопуринол уповільнює виведення пробенециду. Слід скоригувати дози алопуринолу.

Хлорпропамід – при порушенні функції нирок підвищується ризик тривалої гіпоглікемії, що може потребувати зниження дози хлорпропаміду.

Фенітоїн – можливе порушення метаболізму фенітоїну в печінці; клінічна значимість цього невідома.

Теofilін, кофеїн – алопуринол у високих дозах пригнічує метаболізм та підвищує плазмову концентрацію теofilіну кофеїну. Слід на початку лікування алопуринолом або при підвищенні його дози контролювати рівні теofilіну в плазмі крові.

Ампіцилін, амоксицилін – підвищується ризик виникнення алергічних реакцій, в т.ч. шкірних висипань, тому пацієнтам, які приймають алопуринол, слід застосовувати інші антибіотики.

Циклоспорин – можливе підвищення концентрації циклоспорину в плазмі крові та, відповідно, збільшення ризику розвитку його побічних реакцій, особливо нефротоксичності.

Цитостатики (наприклад, *циклофосфамід, доксорубіцин, блеомицин, прокарбазин, мехлоретамін*) – підвищений ризик супресії кісткового мозку у пацієнтів з неопластичними захворюваннями (крім лейкомії), ніж при окремому застосуванні цих лікарських засобів, тому показники крові слід контролювати через короткі інтервали часу.

Диданозин – алопуринол підвищує концентрацію в плазмі крові диданозину, підвищуючи ризик його токсичності, слід уникати їх сумісного застосування.

Капецитабін – виробником капецитабіну рекомендується уникати сумісного застосування його з алопуринолом.

Діуретики, в т.ч. тiazидні, та пов'язані з ними препарати – підвищується ризик розвитку реакцій гіперчутливості, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок.

Інгібітори АПФ, у т.ч. каптоприл – підвищений ризик розвитку гематотоксичних реакцій, таких як лейкопенія, і реакцій гіперчутливості, особливо при порушеннях функції нирок.

Антациди – аллопуринол бажано приймати за 3 години до прийому гідроксиду алюмінію.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Алопуринол – протиподагричний препарат, який пригнічує синтез сечової кислоти та її солей в організмі. Препарат має специфічну здатність інгібувати фермент ксантиноксидазу, що бере участь у перетворенні гіпоксантину в ксантин та ксантину в сечову кислоту. Внаслідок цього знижується вміст уратів в сироватці крові, що запобігає їх відкладенню у тканинах та нирках.

Алопуринол в організмі перетворюється в оксипуринол (алоксантин), який також перешкоджає утворенню сечової кислоти, але за активністю поступається алопуринолу.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо алопуринол всмоктується швидко та повністю. Практично не абсорбується в шлунку, всмоктування відбувається у дванадцятипалій кишці та у верхній частині тонкого кишечника. У результаті метаболізму утворюється головний фармакологічно активний метаболіт оксипуринол. Максимальні рівні оксипуринолу досягаються через 3-4 години, швидкість утворення залежить від ступеня та швидкості індивідуального пресистемного метаболізму. Алопуринол та оксипуринол практично не зв'язуються з білками крові. Період напіввиведення алопуринолу з плазми крові становить приблизно 40 хвилин, оксипуринолу – 17-21 години. 80 % алопуринолу та оксипуринолу виводяться нирками, 20 % – через кишечник. При нирковій недостатності період напіввиведення оксипуринолу збільшується.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, білого або майже білого кольору, з плоскою поверхнею, з фаскою і рисою.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 5 блістерів у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження. Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.