

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АЛОПУРИНОЛ САНДОЗ®
(ALLOPURINOL SANDOZ®)

Склад:

діюча речовина: allopurinol;

1 таблетка містить алопуринолу 100 мг або 300 мг;

допоміжні речовини: целюлоза порошкоподібна, повідон, макрогол 4000, кросповідон, тальк, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група.

Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТС M04A A01.

Клінічні характеристики.**Показання.***Дорослі*

Лікування гіперурикемії (з рівнями сечової кислоти в сироватці в межах 500 мкмоль (8,5 мг/100 мл) і вище, коли гіперурикемія не контролюється за допомогою дієти); захворювання, спричинені зростанням рівнів сечової кислоти в крові, особливо при подагрі, уратній нефропатії та уратній сечокам'яній хворобі; вторинна гіперурикемія різного походження; первинна і вторинна гіперурикемія при різних гемобластозах (гострому лейкозі, хронічному мієлолейкозі, лімфосаркомі).

Алопуринол по 100 мг*Діти*

Лікування уратної нефропатії, яка виникла внаслідок лікування лейкемії; лікування вторинної гіперурикемії різного походження; вроджена ферментативна недостатність, зокрема синдром Леша-Нієна (частковий або повний дефіцит гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази) та вроджений дефіцит аденін-фосфорибозилтрансферази.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до алопуринолу або до будь-якого з компонентів препарату. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну менше 2 мл/хв) і печінки. Період вагітності і годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки приймають не розжовуючи, після їжі разом з великою кількістю рідини.

Дорослі

Добова доза визначається індивідуально залежно від рівнів сечової кислоти у сироватці крові і зазвичай становить від 100 мг до 300 мг алопуринолу один раз на добу. Для зменшення ризику побічних реакцій лікування слід починати з прийому 100 мг алопуринолу один раз на добу.

За необхідності, якщо рівень сечової кислоти в сироватці крові знижується недостатньо, початкову дозу поступово підвищують на 100 мг кожні 1 - 3 тижні до отримання максимального ефекту. Підтримуюча доза звичайно становить 200 - 600 мг на добу, проте в окремих випадках доза препарату може бути збільшена до 600 - 800 мг на добу.

Якщо добова доза алопуринолу перевищує 300 мг, її ділять на 2 - 4 прийоми. При підвищенні дози необхідний контроль рівня оксипуринолу в сироватці крові, який не повинен перевищувати 15 мкг/мл (100 мкмоль).

Тривалість лікування залежить від перебігу основного захворювання.

Максимальна добова доза – 800 мг.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Діти

Дітям віком від 15 років алопуринол призначають у добовій дозі 10 - 20 мг на 1 кг маси тіла. Кратність прийому – 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 400 мг.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Лікування розпочинають з добової дози 100 мг, яку збільшують лише тоді, коли ефективність препарату недостатня. При визначенні дози препарату керуються величиною кліренсу креатиніну.

Кліренс креатиніну	Добова доза
Більше 20 мл/хв	100 - 300 мг алопуринолу
10 - 20 мл/хв	100 - 200 мг алопуринолу
Менше 10 мл/хв	100 мг алопуринолу або вищі дози через великі інтервали (наприклад, через 1 - 2 або більше днів залежно від стану хворого та функціональної здатності нирок)

Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, мають застосовувати 300 - 400 мг алопуринолу після кожного сеансу (2 - 3 рази на тиждень).

Побічні реакції.

Оцінка небажаних ефектів базується на інформації про їх частоту: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10\ 000$), невстановлені (не можна оцінити із доступних даних).

На початку лікування алопуринолом можуть виникати реактивні напади подагри.

Прояви побічних реакцій найчастіші при наявності ниркової та/або печінкової недостатності або при одночасному застосуванні з ампіциліном або амоксициліном.

З боку системи крові: рідко поширені – тяжке ушкодження кісткового мозку (тромбоцитопенія, агранулоцитоз, апластична анемія) особливо у пацієнтів з нирковою недостатністю; дуже рідко поширені – ангіоімунобласна лімфаденопатія (оборотна після припинення прийому алопуринолу), зміни показників крові (лейкопенія, лейкоцитоз, еозинофілія).

З боку імунної системи: рідко поширені – ексфоціація, лімфаденопатія, артралгія, синдром Стівенса-Джонсона і Лайєлла, епідермальний некроліз, васкуліт, реакції підвищеної чутливості (гарячка, шкірні висипання, озноб, біль у суглобах), порушення функції печінки (оборотне підвищення трансаміназ і лужної фосфатази), гострий холангіт і ксантинові камені; дуже рідко поширені – анафілактичний шок.

Метаболічні порушення: дуже рідко поширені – цукровий діабет, гіперліпідемія.

Психічні порушення: дуже рідко поширені – депресія.

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

З боку органа зору: дуже рідко поширені – катаракта, дегенерація сітківки, порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: дуже рідко поширені – артеріальна гіпотензія; невстановлені – брадикардія.

З боку дихальної системи: дуже рідко поширені – ангіна.

З боку травного тракту: дуже рідко поширені – криваве блювання, стеаторея, стоматит, нудота, блювання, діарея.

З боку печінки: рідко поширені – порушення функції печінки від асимптоматичного підвищення показників функції печінки до гепатиту (включаючи некроз печінки і грануломатозний гепатит).

З боку шкіри: дуже рідко поширені – алопеція, фурункульоз, набряк Квінке, знебарвлення волосся.

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

При виникненні цих реакцій прийом алопуринолу слід негайно припинити. Після зменшення симптомів можна призначати препарат в низьких дозах (наприклад, 50 мг на добу). За необхідності

цю дозу можна поступово підвищувати. При повторному прояві шкірного висипання прийом препарату необхідно припинити, оскільки можуть з'явитися тяжкі генералізовані реакції гіперчутливості.

З боку кістково-м'язової системи: дуже рідко поширені – м'язовий біль

З боку сечовивідної системи: дуже рідко поширені – гематурія, уремія.

З боку репродуктивної системи: дуже рідко поширені – гінекомастія, імпотенція, безпліддя.

Загальні порушення: дуже рідко поширені – загальне нездужання, астенія, набряки.

Передозування.

Симптоми. Після прийому одноразової дози 20 г в одного пацієнта виникли 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).

Лікування. Терапія симптоматична. За необхідності – гемодіаліз. Специфічний антидот невідомий.

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 виділяється у грудне молоко, тому препарат не слід приймати у період годування груддю.

Діти.

Препарат не застосовують дітям віком до 15 років.

Особливості застосування.

Препарат не рекомендується застосовувати, якщо рівні сечової кислоти нижче 506 мкмоль/л (відповідає 8,5 мг/100 мл), при дотриманні рекомендацій щодо дієти і відсутності ураження нирок. Не вживати продукти з високим вмістом пурину (наприклад, субпродукти: нирки, мозок, печінка, серце і язик; м'ясні навари та алкоголь, особливо пиво).

При виникненні реакції підвищеної чутливості (шкірні висипання) застосування алопуринолу слід негайно припинити.

При порушенні функції нирок та печінки або раніше встановлених 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, має бути не менше 2 л на добу.

Для запобігання підвищенню концентрації сечової кислоти у сироватці або сечі, що може відбуватися при радіотерапії або хіміотерапії новоутворень, а також при синдромі Леша- Нієна, крім застосування алопуринолу слід приймати 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 анагетиків 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 сечовик.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Алопуринол уповільнює виведення пробенициду.

Ефективність алопуринолу знижується при застосуванні препаратів, що здатні виводити сечову кислоту – сульфінпіразону, пробеніциду та бензбромарону або саліцилатів.

Якщо алопуринол приймають одночасно з 6-меркаптопурином або азатіоприном, звичайні дози останніх слід знижувати до 25 %, оскільки метаболізм цих препаратів уповільнюється у зв'язку з інгібуванням ксантиноксидази, а їх ефект пролонгується.

При одночасному застосуванні алопуринолу з ампіциліном або амоксициліном є вірогідність виникнення алергічних реакцій (екзантема), тому пацієнти, які приймають алопуринол, повинні застосовувати інші антибіотики.

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

Може посилитися ефект антикоагулянтів (кумарину), тому потрібен частіший контроль коагуляції крові, а також зниження дози похідних кумарину.

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

У високих дозах алопуринол інгібує метаболізм теофіліну, тому на початку лікування алопуринолом або при підвищенні його дози необхідно контролювати рівні теофіліну в плазмі.

При застосуванні алопуринолу з цитостатиками (наприклад, циклофосфамідом, доксорубіцином, блеоміцином, прокарбазином, алкілгалогенідами) частіше відбуваються зміни складу крові, ніж при окремому введенні активних речовин, тому показники крові слід контролювати через короткі інтервали часу.

При одночасному застосуванні алопуринолу з відарабіном пролонгується період напіввиведення останнього в плазмі, тому цю комбінацію слід застосовувати з обережністю для уникнення можливого підвищення побічних реакцій.

При застосуванні алопуринолу може підвищуватися концентрація циклоспорину в плазмі – можливе збільшення побічних реакцій на циклоспорин.

Алопуринол може порушувати метаболізм фенітоїну в печінці; невідомо, чи мають ці дані клінічне значення.

Алопуринол може підвищувати рівень побічних ефектів окремих лікарських засобів, зокрема: при одночасному застосуванні з каптоприлом ризик появи шкірних реакцій може зростати, особливо у випадку хронічної ниркової недостатності; застосування алопуринолу з цитостатиками призводить до частіших змін показників крові, ніж у випадку окремого застосування цих лікарських засобів, тому аналіз крові слід робити через короткі інтервали; при застосуванні алопуринолу разом з ампіциліном та амоксициліном виникнення алергічних реакцій можна очікувати частіше.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Алопуринол та його основний метаболіт оксипуринол порушують синтез сечової кислоти, мають 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 із травного тракту. Після перорального застосування алопуринол визначається в плазмі через 30 - 60 хвилин після прийому.

Пікові концентрації алопуринолу та його метаболіту оксипуринолу досягаються в плазмі відповідно через 1,5 години та через 3 - 5 годин після прийому. Шлункове всмоктування відсутнє, найсприятливіші умови для всмоктування у дванадцятипалій і тонкій кишках. При звичайній терапевтичній дозі 300 мг пікова концентрація алопуринолу у сироватці коливається від 1 до 2,6 мкг/мл, у середньому – 1,8 мкг/мл. Для оксипуринолу відповідні показники становлять від 5 до 11 мкг/мл, у середньому – 8,4 мкг/мл.

Через 24 години після перорального прийому одноразової дози 300 мг алопуринолу середня концентрація оксипуринолу в плазмі була 3,78 мкг/мл.

З урахуванням тривалого періоду напіввиведення оксипуринолу кумуляція мала місце на початку терапії. Баланс досягається приблизно через тиждень. У пацієнтів з нормальною функцією нирок концентрації в плазмі не підвищуються.

Об'єм розподілу алопуринолу становить приблизно 1,6 л/кг. Алопуринол швидко (період напіввиведення – приблизно 2 години) окиснюється через ксантинооксидазу та альдегідоксидазу до оксипуринолу, який також є потужним інгібітором ксантинооксидази, однак повільніше зв'язується з ферментом.

Ані алопуринол, ані його основний метаболіт не мають вираженої спорідненості з білками плазми. Алопуринол виводиться, головним чином, нирками, причому менше 10 % препарату виводиться в незміненому стані. Приблизно 20 % введеного алопуринолу переходить в кал за 48 - 72 години. Оксипуринол виводиться з сечею в незміненому стані після тубулярної реабсорбції.

Для періоду напіввиведення оксипуринолу характерні значні індивідуальні відмінності. Він становить 18 - 43 години у здорових добровольців, а в окремих випадках (наприклад, при дієті без пурину) досягає 70 годин. Порушення функції нирок призводить до пролонгування періоду напіввиведення оксипуринолу, тому при застосуванні алопуринолу у пацієнтів з порушеннями функції нирок необхідно дотримуватися рекомендацій щодо дозування.

Абсолютна біодоступність 100 мг і 300 мг алопуринолу становить відповідно 67 % і 90 %.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 100 мг – білі або майже білі круглі двоопуклі таблетки з рискою з одного боку;

таблетки по 300 мг – білі або майже білі довгастої форми двоопуклі таблетки з рискою з обох боків.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 5 (5 - 10) блістерів в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

Д-39179 Барлебен, Отто-вон-Гюріке-Аллеє, 1, Німеччина.