Инструкция по применению
Милурит Таблетки 300 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Венгрия
Производитель: Эгис
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Аллопуринол
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 300 мг
Срок годности: 3.0

Описание

Таблетки по 300 мг: Круглые плоские таблетки белого или серовато-белого цвета, с фаской, с риской на одной и с гравировкой Е 352 на другой стороне, без или почти без запаха.

Действующее вещество

Аллопуринол

Состав

Наиболее частые побочные эффекты у пациентов, принимающих моксонидин: сухость во рту, головокружение, астения и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются по прошествии первых недель терапии. Побочные эффекты приведены в соответствии с системно-органной классификацией и с распределением по частоте возникновения. Частота побочных эффектов определена следующим образом, согласно классификации ВОЗ: очень часто (≥1/10 случаев), часто (≥1/100 и Со стороны центральной нервной системы: Часто: головокружение (вертиго), головная боль*, сонливость, бессонница, Нечасто: обморок*, повышенная возбудимость. Со стороны сердечно-сосудистой системы: Нечасто: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия*, брадикардия. Со стороны желудочно-кишечного тракта: Очень часто: сухость во рту, Часто: диарея, тошнота, рвота, диспепсия. Со стороны кожи и подкожных тканей: Часто: кожная сыпь, зуд, Нечасто: ангионевротический отек (отек Квинке). Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: Нечасто: звон в ушах. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Часто: боль в спине, Нечасто: боль в области шеи. Общие расстройства и нарушения в месте введения: Часто: астения, Нечасто: периферические отеки. (* - частота сопоставима с плацебо).

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Аллопуринол активен при пероральном применении. Он быстро всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). По данным фармакокинетических исследований аллопуринол определяется в крови уже через 30-60 минут после приема. Биодоступность аллопуринола варьирует от 67% до 90%. Максимальная концентрация препарата в плазме крови (TCmax) как правило регистрируется приблизительно через 1,5 часа после перорального приема. Затем концентрация аллопуринола быстро снижается. Спустя 6 часов после приема, в плазме крови определяется лишь следовая концентрация препарата. Максимальная концентрация (Cmax) активного метаболита – оксипуринола обыкновенно регистрируется через 3-5 часов после перорального приема аллопуринола. Концентрация оксипуринола в плазме крови снижается значительно медленнее. Распределение Аллопуринол почти не связывается с белками плазмы крови, поэтому изменения степени связывания с белками не должны оказывать значительного влияния на клиренс препарата. Кажущийся объем распределения (Vd) аллопуринола составляет приблизительно 1,6 литра/кг, что говорит о достаточно выраженном поглощении препарата тканями. Концентрация аллопуринола в различных тканях

человека не изучена, однако весьма вероятно, что аллопуринол и оксипуринол в максимальной концентрации накапливаются в печени и слизистой оболочке кишечника, где регистрируется высокая активность ксантиноксидазы. Биотрансформация Под действием ксантиноксидазы и альдегидоксидазы аллопуринол метаболизируется с образованием оксипуринола. Оксипуринол подавляет активность ксантиноксидазы. Тем не менее, оксипуринол - не столь мощный ингибитор ксантиноксидазы, по сравнению с аллопуринолом, однако его период полувыведения (Т½) значительно больше. Благодаря этим свойствам после приема разовой суточной дозы аллопуринола эффективное подавление активности ксантиноксидазы поддерживается в течение 24 часов. У пациентов с нормальной функцией почек концентрация оксипуринола в плазме крови медленно увеличивается вплоть до достижения равновесной концентрации. После приема аллопуринола в дозе 300 мг в сутки концентрация аллопуринола в плазме крови, как правило, составляет 5-10 мг/л. К другим метаболитам аллопуринола относятся аллопуринол-рибозид и оксипуринол-7-рибозид. Выведение Приблизительно 20% принятого per os аллопуринола выводится через кишечник в неизмененном виде. Около 10% суточной дозы экскретируются клубочковым аппаратом почки в виде неизмененного аллопуринола. Еще 70% суточной дозы аллопуринола выводится почками в форме оксипуринола. Оксипуринол выводится почками в неизмененном виде, однако в связи с канальцевой реабсорбцией он обладает длительным Т½. Т½аллопуринола составляет 1-2 часа, тогда как Т½оксипуринола варьирует от 13 до 30 часов. Такие значительные различия вероятно связаны с различиями в структуре исследований и /или клиренсе креатинина (КК) у пациентов. Пациенты с нарушенной функцией почек У пациентов с нарушенной функцией почек выведение аллопуринола и оксипуринола может значительно замедляться, что при длительной терапии приводит к росту концентрации этих соединений в плазме крови. У пациентов с нарушенной функцией почек и КК 10-20 мл/мин после долговременной терапии аллопуринолом в дозе 300 мг в сутки концентрация оксипуринола в плазме крови достигала ориентировочно 30 мг/л. Такая концентрация оксипуринола может определяться у пациентов с нормальной функцией почек на фоне терапии аллопуринолом в дозе 600 мг в сутки. Следовательно, при лечении пациентов с нарушением функции почек дозу аллопуринола необходимо снижать. Пожилые пациенты У пожилых пациентов значительные изменения фармакокинетических свойств аллопуринола маловероятны. Исключение составляют пациенты с сопутствующей патологией почек .

Показания

Взрослые: Все виды гиперурикемии, которые невозможно контролировать диетой, в том числе вторичная гиперурикемия различного происхождения, и клинические осложнения гиперурикемии, в частности, выраженная подагра, уратная нефропатия, а также растворение и предупреждение образования кристаллов мочевой кислоты (почечных камней). Лечение рецидивирующих, смешанных кристаллов кальция оксалата, сопровождающихся гиперурикемией, если употребление различных жидкостей, соблюдение диеты и подобные меры не имеют эффекта. Дети и подростки: Вторичная гиперурикемия различного происхождения. Вызванная мочевой кислотой нефропатия при лечении лейкоза. Врожденная ферментная недостаточность, синдром Леша-Нихана (полная или частичная недостаточность гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы) и недостаточность аденин-фосфорибозилтрансферазы.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать один раз в день после еды, запивая большим количеством воды. Он переносится хорошо, в особенности, после приема пищи. Если суточная доза превышает 300 мг или имеются нежелательные реакции со стороны ЖКТ, то дозу необходимо делить на несколько приемов. С помощью риски таблетки можно разделить на две одинаковые дозы. Взрослые пациенты Для того чтобы уменьшить риск развития побочных эффектов рекомендуется использовать аллопуринол в начальной дозе 100 мг один раз в день. Если этой дозы недостаточно для того чтобы должным образом снизить концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, то суточную дозу препарата можно постепенно увеличивать. Следует проявлять особую осторожность при нарушении функции почек. Рекомендованная доза препарата составляет: 100-200 мг в сутки при легком течении заболевания 300-600 мг в сутки при среднетяжелом течении 700-900 мг в сутки при тяжелом течении Если при расчете дозы исходить из массы тела пациента, то доза аллопуринола должна составлять от 2 до 10 мг/кг/сутки. Дети и подростки до 15 лет Рекомендуемая доза: 10-20 мг/кг/сутки. Для низких доз используются таблетки 100 мг, которые с помощью риски можно разделить на две одинаковые дозы по 50 мг. Суточная доза препарата не должна превышать 400 мг на три приема в день. Аллопуринол редко применяется в педиатрической практике. Исключение составляют злокачественные онкологические заболевания (особенно лейкозы) и некоторые ферментативные нарушения (например, синдром Леша-Найхана). Пожилые пациенты Поскольку специальные данные по применению аллопуринола в популяции людей пожилого возраста отсутствуют, для лечения таких пациентов следует использовать препарат в минимальной дозе, обеспечивающей достаточное снижение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови. Особое внимание необходимо уделить

рекомендациям по подбору дозы препарата для пациентов с нарушенной функцией почек (см. раздел Особые указания). Нарушения функции почек Поскольку аллопуринол и его метаболиты выводятся из организма почками, нарушение функции почек может приводить к задержке препарата и его метаболитов в организме с последующим удлинением периода полувыведения этих соединений из плазмы крови. Следующая схема может служить ориентиром для коррекции дозы при недостаточности функции почек: Клиренс креатинина Суточная доза >20 мл/мин Нормальная доза 10-20 мл/мин 100-200 мг/сут 100 мг/сут или удлинение интервалов дозирования При тяжелой почечной недостаточности рекомендуется применять аллопуринол в дозе ниже 100 мг в сутки, или использовать разовые дозы по 100 мг с интервалом более одного дня. Если условия позволяют контролировать концентрацию оксипуринола в плазме крови, то дозу аллопуринола следует подобрать таким образом, чтобы уровень оксипуринола в плазме крови был ниже 100 мкмоль/л (15,2 мг /л). Аллопуринол и его производные удаляются из организма при помощи гемодиализа. Если сеансы гемодиализа проводятся 2-3 раза в неделю, то целесообразно определить необходимость перехода на альтернативный режим терапии – прием 300-400 мг аллопуринола сразу после завершения сеанса гемодиализа (между сеансами гемодиализа препарат не принимается). У пациентов с нарушениями функции почек комбинирование аллопуринола с тиазидными диуретиками следует проводить с исключительной осторожностью. Аллопуринол следует назначать в самых низких эффективных дозах при тщательном мониторировании функции почек. Нарушения функции печени При нарушенной функции печени дозу препарата необходимо снизить. На раннем этапе терапии рекомендуется осуществлять мониторинг лабораторных показателей функции печени. Состояния, сопровождающиеся усилением обмена солей мочевой кислоты (например, опухолевые заболевания, синдром Леша-Найхана) Перед началом терапии цитотоксическими препаратами рекомендуется выполнить коррекцию существующей гиперурикемии и (или) гиперурикозурии при помощи аллопуринола. Большое значение имеет адекватная гидратация, способствующая поддержанию оптимального диуреза, а также ощелачивание мочи, благодаря которому увеличивается растворимость мочевой кислоты и ее солей. Доза аллопуринола должна быть близка к нижней границе рекомендованного диапазона доз. Если нарушение функции почек обусловлено развитием острой мочекислой нефропатии или другой почечной патологии, то лечение следует продолжать в соответствии с рекомендациями, представленными в разделе«Нарушения функции почек». Описанные меры могут уменьшить риск накопления ксантина и мочевой кислоты, осложняющего течение болезни. Рекомендации по мониторингу Для коррекции дозы препарата необходимо с оптимальными интервалами оценивать концентрацию солей мочевой кислоты в сыворотке крови, а также уровень мочевой кислоты и уратов моче. Рекомендации по

подбору дозы при реакциях со стороны кожи В случае появления реакций со стороны кожи применение аллопуринола необходимо немедленно прекратить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (такой как 50 мг /сут) после тщательного учета рисков. После этого дозу можно постепенно увеличить при наблюдении за появлением реакций со стороны кожи и иных возможных нежелательных явлений. Если сыпь появляется вновь, применение аллопуринола следует прекратить окончательно, учитывая возможность появления более тяжелых реакций гиперчувствительности.

Противопоказания

Гиперчувствительность к аллопуринолу или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата. Печеночная недостаточность, хроническая почечная недостаточность (стадия азотемии), острый приступ подагры, детский возраст до 3-х лет (с учетом твердой лекарственной формы) Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел«Применение в период беременности и грудного вскармливания»). Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав таблеток входит лактозы моногидрат – только для таблеток 100 мг. С осторожностью Нарушения функции печени, гипотиреоз, сахарный диабет, артериальная гипертензия, первичный гемохроматоз, одновременный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или диуретиков, детский возраст (до 15 лет назначают только во время цитостатической терапии лейкозов и др. злокачественных заболеваний, а также симптоматического лечения ферментных нарушений), пожилой возраст, нарушение функции почек (нарушение функции почек может приводить к задержке препарата и его метаболитов в организме с последующим удлинением T½ этих соединений из плазмы крови).

Применение при беременности и кормлении грудью

Беременность В настоящее время данных по безопасности терапии аллопуринолом в период беременности недостаточно, хотя этот препарат широко применялся в течение долгих лет без явных неблагоприятных последствий. Беременным женщинам не следует принимать таблетки Милурит®, за исключением тех случаев, когда не существует менее опасного альтернативного лечения и заболевание составляет больший риск для матери и плода, нежели прием препарата. Период грудного вскармливания Аллопуринол и его метаболит оксипуринол выделяются в грудное молоко человека. Препарат Милурит® таблетки не рекомендуется в период грудного вскармливания. У женщин, принимающих аллопуринол в дозе 300 мг/сутки, концентрация аллопуринола и оксипуринола в грудном молоке достигала, соответственно, 1,4 мг/л и 53,7 мг/л. Тем не менее, сведения о влиянии аллопуринола и его метаболитов на младенцев, пребывающих на грудном вскармливании, отсутствуют.

Побочные действия

Отсутствуют современные клинические данные для определения частоты развития побочных эффектов. Их частота может варьировать в зависимости от дозы и от того, назначался ли препарат как монотерапия или в комбинации с другими препаратами. Классификация частоты развития побочных эффектов основана на приблизительной оценке, для большинства побочных эффектов отсутствуют данные для определения частоты их развития. Классификация нежелательных реакций в зависимости от частоты встречаемости выглядит следующим образом: очень частые (>1/10), частые (от >1/100 до нечастые (от >1/1000 до редкие (от >1/10 000 до очень редкие (частота неизвестна (невозможно определить исходя из доступных данных). Наблюдаемые в пострегистрационном периоде нежелательные реакции, связанные с терапией аллопуринолом, встречаются редко или очень редко. В общей популяции пациентов в большинстве случаев носят легкий характер. Частота развития нежелательных явлений увеличивается при нарушениях функции почек и (или) печени. Инфекции и паразитарные заболевания: Очень редкие: фурункулез. Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы: Очень редкие: агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения, гранулоцитоз, лейкопения, лейкоцитоз, эозинофилия и аплазия, касающаяся только эритроцитов. Очень редко поступали сообщения о тромбоцитопении, агранулоцитозе и апластической анемии, в особенности у лиц с нарушениями функции почек и/или печени, что подчеркивает необходимость проявления особой осторожности у этих групп пациентов. Нарушения со стороны иммунной системы: Нечастые: реакции гиперчувствительности, тяжелые реакции гиперчувствительности, включая кожные реакции с отслойкой эпидермиса,

лихорадкой, лимфаденопатией, артралгией и (или) эозинофилией (в том числе синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)) (см. раздел«Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей»). Сопутствующий васкулит или реакции со стороны ткани могут иметь различные проявления, включая гепатит, поражение почек, острый холангит, ксантиновые конкременты и, в очень редких случаях, судороги. Кроме того, очень редко наблюдалось развитие анафилактического шока. При развитии тяжелых нежелательных реакций терапию аллопуринолом необходимо немедленно прекратить и не возобновлять. При отсроченной мультиорганной гиперчувствительности (известной как синдром лекарственной гиперчувствительности могут развиваться следующие симптомы в различных комбинациях: лихорадка, кожная сыпь, васкулит, лимфаденопатия, псевдолимфома, артралгия, лейкопения, эозинофилия, гепато-спленомегалия, изменение результатов печеночных функциональных тестов, синдром исчезающих желчных протоков (разрушение или исчезновение внутрипеченочных желчных протоков). Могут быть затронуты другие органы (например, печень, легкие, почки, поджелудочная железа, миокард и толстый кишечник). При развитии таких реакций в любой период лечения, Милурит следует немедленно отменить и никогда не возобновлять. Повторно начинать прием препарата пациентами с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН не следует. Кортикостероиды могут быть полезны при лечении реакций гиперчувствительности со стороны кожи. Генерализованные реакции гиперчувствительности развивались у больных с нарушенной функцией почек и (или) печени. Такие случаи иногда имели летальный исход. Очень редкие: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома. Ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому очень редко диагностировали после биопсии лимфоузлов по поводу генерализованной лимфаденопатии. Ангиоиммунобластная лимфаденопатия носит обратимый характер и регрессирует после прекращения терапии аллопуринолом. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: Очень редкие: сахарный диабет, гиперлипидемия. Нарушения психики: Очень редкие: депрессия. Нарушения со стороны нервной системы: Очень редкие: кома, паралич, атаксия, периферическая нейропатия, парестезии, сонливость, головная боль, дисгевзия. Нарушения со стороны органа зрения: Очень редкие: катаракта, нарушения зрения, макулопатия. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные расстройства: Очень редкие: головокружение (вертиго). Нарушения со стороны сердца: Очень редкие: стенокардия, брадикардия. Нарушения со стороны сосудов: Очень редкие: повышение артериального давления. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: Нечастые: рвота, тошнота, диарея, В ранее проведенных клинических исследованиях наблюдали тошноту и рвоту, однако более поздние наблюдения подтвердили, что эти реакции не являются клинически значимой проблемой и их можно избежать, назначая аллопуринол после еды. Очень редкие: кровавая рвота, стеаторея, стоматит, изменения частоты

дефекации и характера стула, Частота неизвестна: боль в животе. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: Нечастые: бессимптомное увеличение активности печеночных ферментов (повышенная активность щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови), Редкие: гепатит (включая некротическую и гранулематозную формы). Нарушения функции печени могут развиваться без явных признаков генерализованной гиперчувствительности. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: Частые: сыпь, Редкие: тяжелые реакции со стороны кожи: ССД и ТЭН Реакции со стороны кожи являются наиболее частым видом реакций, они могут развиться в любой момент времени в ходе лечения. Они могут представлять собой зудящую, макулопапулезную, иногда чешуйчатую или пурпурозную сыпь, в редких случаях эксфолиативные поражения, такие как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ССД/ТЭН). Наибольший риск развития ССД и ТЭН или иных серьезных реакций гиперчувствительности отмечается в течение первых недель применения аллопуринола. Наилучшие результаты лечения таких реакций достигаются при ранней постановке диагноза и немедленном прекращении применения всех подозреваемых лекарственных средств. В случае развития такой реакции, препарат Милурит®следует немедленно отменить. При возвращении в нормальное состояние после реакций слабой степени тяжести применение аллопуринола может быть возобновлено в низкой дозе (такой как 50 мг/сут), которую можно постепенно увеличить. Было показано, что аллель HLA-B*5801 связан с риском развития зависимого от аллопуринола синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Если реакция со стороны кожи возникает повторно, применение аллопуринола следует немедленно и окончательно прекратить, учитывая возможность развития более тяжелой гиперчувствительности (см. подраздел«Нарушения со стороны иммунной системы»). Если наличие ССД/ТЭН или других серьезных реакций гиперчувствительности не может быть исключено, НЕ СЛЕДУЕТ возобновлять применение аллопуринола, вследствие возможности развития тяжелой или даже летальной реакции. Основой для принятия решения служит наличие клинического диагноза ССД/ТЭН. Если такие реакции развиваются в любой момент времени в ходе лечения, применение аллопуринола необходимо немедленно и окончательно прекратить, Очень редкие: ангионевротический отек, локальная медикаментозная сыпь, алопеция, обесцвечивание волос. Согласно существующим сведениям, на фоне терапии аллопуринолом ангионевротический отек развивался изолированно, а также в сочетании с симптомами генерализованной реакции гиперчувствительности. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: Очень редкие: миалгия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: Редкие: мочекаменная болезнь Очень редкие: гематурия, азотемия, Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы: Очень редкие: мужское бесплодие, эректильная дисфункция, гинекомастия. Общие расстройства и нарушения в месте

введения препарата: Очень редкие: отек, общее недомогание, астения, лихорадка. Согласно существующим сведениям, на фоне терапии аллопуринолом лихорадка развивалась как изолированно, так и в сочетании с симптомами генерализованной реакции гиперчувствительности (см.«Нарушения со стороны иммунной системы»). Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований Частые: повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) Повышение уровня ТТГ, наблюдавшееся в соответствующих исследованиях, не влияло на уровень Т4 и не указывало на появление субклинического гипотиреоза. Сообщения о возможных побочных реакциях Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

Передозировка

Описан случай приема внутрь аллопуринола в дозе до 22,5 г без нежелательных явлений. Симптомы передозировки: тошнота, рвота, диарея и головокружение наблюдались у пациента. принявшего 20 г аллопуринола. Тяжелая передозировка аллопуринола может привести к значительному угнетению активности ксантиноксидазы. Сам по себе этот эффект не должен сопровождаться нежелательными реакциями. Исключение составляет влияние на сопутствующую терапию, в особенности на лечение 6-меркаптопурином и (или) азатиоприном. Лечение: Специфический антидот аллопуринола неизвестен. Адекватная гидратация, поддерживающая оптимальный диурез, способствует выведению аллопуринола и его производных с мочой. При наличии клинических показаний выполняется гемодиализ.

Взаимодействие с другими препаратами

6-меркаптопурин и азатиоприн Азатиоприн метаболизируется с образованием 6-меркаптопурина, который инактивируется ферментом ксантиноксидазой. В случаях, когда терапия 6-меркаптопурином или азатиоприном сочетается с аллопуринолом, пациентам следует назначать только одну четверть от обычной дозы 6-меркаптопурина или азатиоприна, поскольку ингибирование активности ксантиноксидазы увеличивает продолжительность действия этих соединений. Если дозу этих препаратов не понизить, то их концентрации в сыворотке крови могут достичь токсического уровня. Видарабин (аденина арабинозид) В присутствии аллопуринола период полувыведения видарабина увеличивается. При одновременном применении этих препаратов необходимо соблюдать особую

настороженность в отношении усиленных токсических эффектов терапии. Салицилаты и урикозурические средства Основным активным метаболитом аллопуринола является оксипуринол, который выводится почками аналогично солям мочевой кислоты. Следовательно, лекарственные препараты с урикозурической активностью, такие как пробенецид или высокие дозы салицилатов, могут усиливать выведение оксипуринола. В свою очередь, усиленное выведение оксипуринола сопровождается уменьшением терапевтической активности аллопуринола, однако, значимость этого вида взаимодействия необходимо оценивать индивидуально в каждом случае. Хлорпропамид При одновременном применении аллопуринола и хлорпропамида, у пациентов с нарушенной функцией почек увеличивается риск развития длительной гипогликемии, поскольку на этапе канальцевой экскреции аллопуринол и хлорпропамид конкурируют между собой. Антикоагулянты производные кумарина При одновременном применении с аллопуринолом наблюдалось усиление эффектов варфарина и других антикоагулянтов производных кумарина. В связи с этим, необходимо тщательно контролировать состояние пациентов, получающих сопутствующую терапию этими препаратами. Фенитоин Аллопуринол способен подавлять окисление фенитоина в печени, однако клиническая значимость этого взаимодействия не установлена. Теофиллин Известно, что аллопуринол угнетает метаболизм теофиллина. Подобное взаимодействие можно объяснить участием ксантиноксидазы в процессе биотрансформации теофиллина в организме человека. Концентрацию теофиллина в сыворотке крови необходимо контролировать в начале сопутствующей терапии аллопуринолом, а также при увеличении дозы последнего. Ампициллин и амоксициллин У пациентов, одновременно получавших ампициллин или амоксициллин и аллопуринол, регистрировалась повышенная частота развития реакций со стороны кожи, по сравнению с пациентами, которые не получали подобную сопутствующую терапию. Причина этого вида лекарственного взаимодействия не установлена. Тем не менее, пациентам, получающим аллопуринол, вместо ампициллина и амоксициллина рекомендуется назначать другие антибактериальные препараты. Цитотоксические лекарственные средства (циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, мехлорэтамин) При одновременном применении аллопуринола с цитостатическими препаратами (такими как циклофосфамид, доксорубицин, блеомицин, прокарбазин, алкил галогениды) дискразии крови развиваются более часто, чем при применении этих лекарственных средств по отдельности. Следует регулярно проводить подсчет количества кровяных клеток. Циклоспорин Согласно некоторым сообщениям, концентрация циклоспорина в плазме крови может увеличиваться на фоне сопутствующей терапии аллопуринолом. При одновременном применении этих препаратов необходимо учитывать возможность усиления токсичности циклоспорина. Алюминия гидроксид При одновременном применении аллопуринола с алюминия гидроксидом эффект

аллопуринола может снизиться. Между приемом обоих препаратов необходимо сделать перерыв, по крайней мере, в 3 часа. Диданозин У здоровых добровольцев и пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, получающих диданозин, на фоне сопутствующей терапии аллопуринолом (300 мг в сутки) наблюдалось увеличение Cmax (максимальная концентрация препарата в плазме крови) и AUC (площадь под кривой концентрация-время) диданозина приблизительно в два раза. Период полувыведения диданозина при этом не изменялся. Как правило, одновременное применение этих лекарственных препаратов не рекомендуется. Если сопутствующая терапия неизбежна, может потребоваться снижение дозы диданозина и тщательное наблюдение за состоянием пациента. Ингибиторы АПФ Одновременное применение иАПФ с аллопуринолом сопровождается повышенным риском развития лейкопении, таким образом, эти препараты следует комбинировать с осторожностью. Сообщалось о повышенном риске гиперчувствительности, когда аллопуринол применялся с ингибиторами АПФ, особенно при почечной недостаточности. При совместном применении аллопуринола с каптоприлом может повыситься риск развития реакций со стороны кожи, особенно у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Диуретики Сообщалось о взаимодействии между аллопуринолом и фуросемидом, приводившем к повышению уровня уратов в сыворотке и концентрации оксипуринола в плазме крови. Одновременное применение тиазидных диуретиков, в том числе и гидрохлоротиазид, может повысить риск развития побочных эффектов гиперчувствительности, связанных с аллопуринолом, особенно у пациентов с нарушениями функции почек.

Особые указания

Синдром лекарственной гиперчувствительности, ССД и ТЭН (синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз) Манифестация реакций гиперчувствительности к аллопуринолу может быть самой различной, включая макулопапулезную экзантему, синдром лекарственной гиперчувствительности [DRESS] и ССД/ТЭН. Эти реакции являются клиническим диагнозом и их клинические проявления служат основой для принятия соответствующих решений. Терапию препаратом Милурит следует немедленно прекратить при появлении кожной сыпи или других проявлений реакции гиперчувствительности. Нельзя возобновлять терапию у пациентов с синдромом гиперчувствительности и ССД/ТЭН. Глюкокортикостероиды могут применяться для лечения кожных реакций при гиперчувствительности. Аллель HLA-B*5801 Было установлено, что присутствие аллели HLA-B*5801 связано с развитием синдрома гиперчувствительности к аллопуринолу и ССД/ТЭН. Частота присутствия аллели HLA-B*5801 различна в разных этнических группах и может достигать 20% в популяции китайцев народности Хань, 8-15% у

тайцев, около 12% у корейцев и 1-2% у японцев и европейцев. Следует рассмотреть целесообразность проведения скрининга по аллели HLA-B*5801 перед началом лечения аллопуринолом у подгрупп пациентов с известным высоким распространением аллели HLA-B*5801. Хронические заболевания почек могут дополнительно повысить этот риск у таких пациентов. Если возможность генотипирования у пациентов китайцев народности Хань, тайцев или корейцев отсутствует, то аллопуринол следует назначать только, если польза лечения превосходит возможный повышенный риск. Применение генотипирования для принятия решений о терапии аллопуринолом в других группах пациентов не исследовалось. Если известно, что пациент является носителем аллели HLA-B*5801 (в особенности у китайцев народности Хань, тайцев, корейцев) не следует начинать терапию аллопуринолом, за исключением случаев, когда отсутствуют другие возможные адекватные варианты лечения. Следует очень внимательно следить за развитием синдрома гиперчувствительности и ССД/ТЭН и пациенты должны быть проинформированы о необходимости немедленной отмены лечения при первом появлении таких симптомов. ССД/ТЭН может развиться и пациентов, у которых отсутствует аллель HLA-B*5801, независимо от их этнического происхождения. Хроническая почечная недостаточность Пациенты с хронической почечной недостаточностью при одновременном применении мочегонных средств, в особенности тиазидных диуретиков, могут подвергаться повышенному риску развития реакций гиперчувствительности, в том числе ССД/ТЭН, связанных с аллопуринолом. Требуется особая настороженность относительно признаков синдрома гиперчувствительности или ССД/ТЭН, и пациенты должны быть информированы о необходимости немедленного и окончательного прекращения лечения аллопуринолом при первом появлении симптомов. Нарушения функции печени или почек У пациентов с нарушениями функции печени или почек следует применять сниженные дозы аллопуринола. У пациентов, получающих лечение по поводу артериальной гипертонии или сердечной недостаточности, например, с помощью мочегонных средств или ингибиторов АПФ, может отмечаться некоторое снижение функции почек. У таких пациентов аллопуринол следует применять с осторожностью. Бессимптомная гиперурикемия Аллопуринол показан не во всех случаях гиперурикемии, протекающей без клинических проявлений. В таких случаях улучшение состояния пациентов может быть достигнуто благодаря изменениям в диете и потреблению жидкости наряду с устранением основной причины гиперурикемии. Острый приступ подагры Не следует начинать применение аллопуринола до полного купирования острого приступа подагры, поскольку этим можно спровоцировать дополнительное обострение заболевания. Аналогично терапии урикозурическими средствами, начало лечения препаратом Милурит®также может спровоцировать острый приступ подагры. Для того чтобы избежать этого

осложнения, рекомендуется проводить профилактическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) или колхицином в течение, по меньшей мере, одного месяца до назначения аллопуринола. Подробные сведения о рекомендованных дозах, предостережениях и мерах предосторожности можно найти в соответствующей литературе. Если острый приступ подагры развивается на фоне терапии аллопуринолом, то прием препарата следует продолжить в той же дозе, а для лечения приступа необходимо назначить подходящий НПВП. Азатиоприн или 6-меркаптопурин Аллопуринол не следует назначать пациентам, получающим лечение азатиоприном или 6-меркаптопурином, если доза этих препаратов не снижена до 25% от первоначально назначенной дозы. Депонирование ксантина В случаях, когда образование мочевой кислоты значительно усилено (например, злокачественная опухолевая патология и соответствующая противоопухолевая терапия, синдром Леша-Найхана), абсолютная концентрация ксантина в моче в редких случаях может существенно увеличиться, что способствует депонированию ксантина в тканях мочевых путей. Вероятность депонирования ксантина в тканях можно свести к минимуму благодаря адекватной гидратации, которая обеспечивает оптимальное разведение мочи. Влияние на конкременты из мочевой кислоты Адекватная терапия аллопуринолом может приводить к растворению находящихся в почечных лоханках крупных конкрементов из мочевой кислоты, с отдаленной вероятностью их попадания в мочеточники. При лечении подагрического поражения почек и уратных камней суточный объем выделяемой мочи должен составлять не менее 2 литров, и значение pH мочи должно находиться в диапазоне 6,4-6,8. Гемохроматоз Основной эффект аллопуринола при лечении подагры состоит в подавлении активности фермента ксантиноксидазы. Ксантиноксидаза может участвовать в уменьшении содержания и выведении железа, депонируемого в печени. Исследования, демонстрирующие безопасность терапии аллопуринолом в популяции больных гемохроматозом, отсутствуют. Пациентам с гемохроматозом, а также их кровным родственникам аллопуринол следует назначать с осторожностью. Нарушения функции щитовидной железы Повышенные значения ТТГ (тиреотропного гормона) (>5,5 мкМЕ/мл) наблюдались у пациентов, получавших аллопуринол в течение длительного времени (5,8%) в рамках продолжительного открытого дополнительного клинического исследования. Следует соблюдать осторожность при применении аллопуринола у пациентов с нарушениями функции щитовидной железы. Лактоза Каждая 100 мг таблетка препарата Милурит® содержит 50 мг лактозы. Следовательно, этот препарат не должны принимать пациенты с непереносимостью лактозы, дефицитом лактазы и синдромом глюкозо- галактозной мальабсорбции. Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами На фоне терапии аллопуринолом наблюдалось развитие таких нежелательных реакций, как сонливость, головокружение (вертиго) и атаксия. Эти нежелательные явления могут повлиять на

способность управления транспортными средствами и работы с механизмами. Пациенты, принимающие препарат Милурит® таблетки, не должны управлять транспортными средствами и механизмами до тех пор, пока они не будут уверены в том, что аллопуринол не оказывает неблагоприятного влияния на соответствующие способности.

Условия хранения

При температуре не выше 25 оС. Хранить в недоступном для детей месте. 5 лет. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.