

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Purinol 300 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 535 µmol/l (9 mg/100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar, bzw. klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie

Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

- Urat-Nephropathie während einer Leukämie-Behandlung
- Angeborene Enzymmangelkrankheiten Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweise oder totale Defekte der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und Adenin-Phosphoribosyl-Transferasemangel

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene

Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermindern sollte Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert werden, z. B. 100 mg/Tag und die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die Wirkung auf den Serumharnsäurespiegel unzureichend ist.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten. (siehe „Dosierung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörung“).

Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen:

100 mg bis 200 mg täglich bei milden Beschwerden,

300 mg bis 600 mg bei mittelstarken Beschwerden,

700 mg bis 900 mg täglich bei starken Beschwerden.

Bei einer Dosierung höher als 300 mg sollte diese geteilt werden, um eine Einzeldosis von 300 mg nicht zu übersteigen. Wenn eine Dosierung (mg/kg) auf Basis des Körpergewichts notwendig ist, sollten 2-10 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

Die Tagesdosis beträgt 10 mg Allopurinol pro Kilogramm Körpergewicht (bis max. 400 mg/Tag), verteilt auf drei Einzeldosen.

Dosierung bei älteren Patienten

Da spezielle Daten zur Anwendung von Allopurinol bei älteren Patienten nicht vorliegen, sollte diese Patientengruppe mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis behandelt werden. Ferner ist insbesondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Wegen des hohen Wirkstoffgehalts sind Purinol 300 mg Tabletten nicht geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben werden (z.B. 2- oder 3 -mal pro Woche).

Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach einer Mahlzeit eingenommen.

Bei Überschreiten der Tagesgesamtdosis von 300 mg Allopurinol und beim Auftreten von Magen-Darm-Unverträglichkeiten ist die Dosis über den Tag verteilt zu verabreichen.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung. Zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalat- und Harnsäuresteinen sowie bei primärer Hyperurikämie und Gicht ist in den meisten Fällen eine Dauertherapie erforderlich. Bei sekundärer Hyperurikämie wird eine vorübergehende Behandlung entsprechend der Dauer der erhöhten Harnsäurewerte empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min
- Kinder mit einem Körpergewicht weniger als 45 kg
- Schwangerschaft und Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 535 $\mu\text{mol/l}$ (entspr. 9 mg/100 ml) die medikamentöse Behandlung, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen. Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt (z.B. Innereien wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanosin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin ist zu vermeiden, da es Berichte über Todesfälle gegeben hat. Patienten, die mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin behandelt werden, sollte Allopurinol nicht verschrieben werden, außer die Dosis dieser Arzneimittel wird auf ein Viertel der zuvor verschriebenen Dosis reduziert (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (z.B. Exanthem) muss die Behandlung mit Purinol **sofort** abgesetzt werden, weil sonst schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse) (siehe Abschnitt 4.8 - Erkrankungen des Immunsystems, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes).

Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und SJS/TEN auftreten. Diese Reaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für die Entscheidungsfindung dar. Allopurinol ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen, wenn solche Reaktionen auftreten. Bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN ist die Behandlung nicht wieder aufzunehmen. Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide hilfreich sein.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Chronische Nierenfunktionseinschränkung

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung kann im Zusammenhang mit Allopurinol ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich SJS/TEN bestehen. Eine besondere Überwachung im Hinblick auf Anzeichen von Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS/TEN ist erforderlich und der Patient ist über die Notwendigkeit eines sofortigen und dauerhaften Behandlungsabbruchs beim ersten Auftreten von Anzeichen (siehe Abschnitt 4.8). zu informieren.

*HLA-B*5801-Allel*

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinolassoziertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, 8 bis 15 % bei den Thai, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung.

Ein Screening auf HLA-B*5801 sollte vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen. Falls bei Patienten mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern keine Möglichkeit zur

Genotypisierung hinsichtlich HLAB*5801 besteht, sollte vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abgewogen werden und er sollte die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert.

Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B*5801-Allels ist (insbesondere bei Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern), sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

SJS/TEN kann auch bei Patienten auftreten, die negativ für HLA-B*5801 sind, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sowie bei bestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z.B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, sollte die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht erfolgen, da bei dieser Patientengruppe eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann.

Eine asymptomatische Hyperurikämie *per se* wird im Allgemeinen nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol angesehen. Flüssigkeits- und Ernährungsänderungen zusammen mit der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache können diese Erkrankung korrigieren.

Die Harnmenge sollte bei Nephrolithiasis und Gichtniere mindestens 2 Liter pro Tag betragen.

Xanthin-Ablagerung

Bei Erkrankungen, bei denen die Rate der Urat-Bildung weitreichend erhöht ist (z.B. bei der Strahlen- und Chemotherapie von Neoplasmen, beim Lesch-Nyhan-Syndrom), könnte in seltenen Fällen die absolute Konzentration von Xanthin im Urin so weit ansteigen, dass dies eine Ablagerung im Harntrakt ermöglicht. Dieses Risiko kann durch eine adäquate Hydration minimiert werden, um eine optimale Urin-Verdünnung zu erreichen. Darüber hinaus kann eine Alkalisierung des Harns durch Verbesserung der Löslichkeit von Urat/Harnsäure zur vermehrten Ausscheidung dieser Substanzen mit dem Urin beitragen.

Festsetzen von Harnsäure-Nierensteinen

Eine geeignete Therapie mit Allopurinol führt zur Auflösung von großen Harnsäure-Steinen im Nierenbecken, wodurch die Möglichkeit einer Einklemmung im Harnleiter besteht.

Wenn Urat-Nephropathie oder eine andere pathologische Veränderung vorliegt, die bereits eine Nierenfunktionsstörung verursacht hat, muss die Dosierung entsprechend der Nierenfunktionsparameter angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Gichtattacken

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden, weil weitere Anfälle ausgelöst werden können. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol, wie auch mit urikosurisch wirkenden Arzneimitteln, können akute Anfälle von Gichtarthritis ausgelöst werden. Deshalb ist es ratsam, mindestens während der ersten 4 Behandlungswochen gleichzeitig Analgetika oder Colchicin prophylaktisch zu geben. Für die geeignete Dosierung und Vorsichtsmaßnahmen sowie Warnhinweise sollte die Literatur herangezogen werden. Wenn Patienten unter Allopurinol einen akuten Anfall erleiden, sollte die Behandlung währenddessen mit der gleichen Dosis unter gleichzeitiger Gabe geeigneter Analgetika fortgesetzt werden.

Bei großen Harnsäuresteinen im Nierenbecken ist nicht auszuschließen, dass sich Teile der infolge einer Allopurinol-Behandlung aufgelösten Steine im Harnleiter festsetzen können.

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol (5,8 %) in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie wurden erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

Sonstiger Bestandteil

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu 6-Mercaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allopurinol, einem Xanthinoxidase-Inhibitor, gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin verabreicht, wird durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert. Die Serumkonzentration von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin kann toxische Werte erreichen und zu einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression führen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Allopurinol angewendet werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin zu vermeiden. Falls eine Komedikation mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die 6-Mercaptopurin-bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der üblichen Dosis gesenkt werden und eine häufige hämatologische Überwachung sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden.

Vidarabin (Adenin-Arabinosid)

Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Plasmahalbwertszeit von Vidarabin in Anwesenheit von Allopurinol. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe ist besondere Vorsicht geboten, um vermehrte toxische Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Salicylate und Urikosurika

Oxipurinol, der Metabolit von Allopurinol und selbst therapeutisch wirksam, wird über die Niere ausgeschieden ähnlich wie Urat (Salz der Harnsäure). Folglich können Arzneimittel mit urikosurischer Wirksamkeit, wie Probenecid oder Salicylat in hohen Dosen, die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen. Das kann die therapeutische Wirksamkeit von Allopurinol herabsetzen, allerdings muss die Bedeutung im einzelnen Fall beurteilt werden.

Chlorpropamid

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko, dass die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums Chlorpropamid durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert wird, weil Allopurinol und Chlorpropamid, um die Ausscheidung in den Nierentubuli konkurrieren.

Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

Es gibt wenige Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien des Cumarin-Typs bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol. Aus diesem Grund müssen alle Patienten unter Antikoagulantientherapie sorgfältig beobachtet werden.

Phenytoin

Allopurinol kann die Oxidation von Phenytoin in der Leber inhibieren, jedoch wurde die klinische Signifikanz bisher nicht belegt.

Theophyllin

Eine Inhibierung des Theophyllin-Stoffwechsels wurde berichtet. Der Wechselwirkungsmechanismus kann dahingehend erklärt werden, dass Xanthinoxidase in der Biotransformation von Theophyllin beim Menschen involviert ist. Der Theophyllin-Plasmaspiegel sollte bei Patienten zu Behandlungsbeginn mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis beobachtet werden.

Ampicillin /Amoxicillin

Bei Patienten, die gleichzeitig Ampicillin oder Amoxicillin und Allopurinol einnehmen, wurde ein häufigeres Auftreten von Hautausschlägen, verglichen mit Patienten, die nicht beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, festgestellt. Die Ursache dieser Assoziation ist nicht bekannt. Deshalb wird empfohlen, dass Patienten unter Allopurinoltherapie, sofern möglich, eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin erhalten.

Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Mechlorethamin

Eine verstärkte Knochenmarkssuppression durch Cyclophosphamid und anderen zytotoxischen Agenzien in Gegenwart von Allopurinol wurde bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen (außer Leukämien) berichtet. Jedoch schien Allopurinol in einer gut kontrollierten Studie bei Patienten unter Cyclophosphamid-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Procarbazin- und /oder Mechlorethamin (Mustinhydrochlorid)-Behandlung nicht die toxische Reaktion dieser zytotoxischen Agenzien zu erhöhen.

Cyclosporin

Berichte weisen darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Cyclosporin unter gleichzeitiger Allopurinol-Gabe erhöht sein kann. Die Möglichkeit einer erhöhten Cyclosporin-Toxizität sollte bei gleichzeitiger Gabe der Arzneimittel berücksichtigt werden.

Didanosin

Bei gesunden Freiwilligen und HIV-Patienten waren die Plasma Didanosin C_{max} und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol Behandlung (300mg täglich) ungefähr verdoppelt, ohne Einfluss auf die terminale Halbwertszeit. Daher können, bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol, Dosisverminderungen von Didanosin notwendig sein.

Captopril

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein, besonders in Fällen von chronischer Niereninsuffizienz.

Zytostatika

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.

Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitabständen durchzuführen.

Aluminiumhydroxid

Allopurinol kann bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine eingeschränkte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Beeinträchtigung der Fertilität vor.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Allopurinol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Allopurinol in den Purinstoffwechsel eingreift und das potentielle Risiko für den Menschen unbekannt ist, sollte Allopurinol nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Einnahme von Allopurinol können unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Ataxie auftreten. Die Einnahme von Allopurinol kann das Reaktionsvermögen möglicherweise soweit vermindern, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten

($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Hautreaktionen (ungefähr 4 %). Diese können zu jedem Behandlungszeitpunkt auftreten und sich als Hautjucken, in makulopapulöser, manchmal schuppenartiger, manchmal Purpura-ähnlicher und selten exfoliativer Form manifestieren wie das Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN).

Beim Auftreten der ersten Anzeichen dieser Reaktion sollte Purinol *sofort* abgesetzt werden. Nach dem Abklingen leichter Erscheinungen kann die Therapie wieder mit einer niedrigen Dosis (z.B. 50 mg/Tag) aufgenommen werden. Diese Dosis ist bei Bedarf allmählich zu erhöhen. Wenn der Hautausschlag wieder auftritt, sollte das Präparat ganz abgesetzt werden, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Selten: Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Sehr selten: Alopezie, Furunkulose, Angioödem, verfärbtes Haar

Nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktionen

Erkrankungen des Immunsystems

Die folgenden allergischen Reaktionen können auftreten:

Selten:

- Hautreaktionen, die mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgie und/oder Eosinophilie - wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom einhergehen
- Vaskulitiden und Gewebsreaktionen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, einschließlich Hepatitis, interstitielle Nephritis und in sehr seltenen Fällen Krampfanfälle

Wenn sich solche Beschwerden, die jederzeit während der Therapie auftreten können, zeigen, muss Allopurinol sofort und für immer abgesetzt werden. Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

Sehr selten

- Überempfindlichkeitsreaktionen, die als Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen sowie Leberfunktionsstörung (reversible Erhöhung der Transaminase und alkalischen Phosphatase), akute Cholangitis und Xanthinsteine auftreten können
- anaphylaktische Reaktion, akuter anaphylaktischer Schock
- reversible angioimmunoblastische Lymphadenopathie nach Absetzen von Allopurinol

Eine verzögerte Multi-Organ Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anomalem Leberfunktionstest, Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der interhepatischen Gallengänge) tritt in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können auch betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Myokard, Kolon). Wenn solche Reaktionen auftreten, was zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sein kann, ist Purinol sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, traten normalerweise Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen auf, besonders bei fatalem Ausgang.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zu Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) in extremen Fällen reichen können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Sehr selten: Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis

In frühen klinischen Studien wurden Übelkeit und Erbrechen berichtet. Um die gastrointestinale Verträglichkeit zu erhöhen, sollte Allopurinol nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.

Sehr selten: verändertes Blutbild wie Leukozytopenie, Leukozytose, Granulozytose, und Eosinophilie, Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: allgemeines Unwohlsein, Asthenie, Ödeme, Fieber

Das Auftreten von Fieber wurde in Zusammenhang mit und ohne Anzeichen und Symptomen einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion gegen Allopurinol berichtet (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Angina

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Ataxie, periphere Neuritis, Veränderung der Geschmacksempfindung, Koma, Kopfschmerzen, Neuropathie, Lähmungen, Schwindel, Somnolenz, Parästhesie

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

Herzerkrankungen

Sehr selten: Bradykardie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Depression

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie, Impotenz, Infertilität

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Hämaturie, Urämie

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Augenerkrankungen

Sehr selten: Katarakt, Makuladegeneration, Sehstörungen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelschmerzen

Untersuchungen

Häufig: Thyreotropin im Blut erhöht*

*Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 g traten bei einem Patienten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Bei einem weiteren Patienten hatte die Einnahme von 22,5 g Allopurinol keine unerwünschten Wirkungen zur Folge. Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung, besonders in Fällen bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Merkaptopurin, kann dem Patienten beim Erbrechen geholfen werden oder es können Magenspülungen angewendet werden, zusätzlich zur Verabreichung von Aktivkohle und Natriumphosphat (nur wenn die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurückliegt).

Extensive Resorption von Allopurinol kann die Xanthinoxidaseaktivität beträchtlich hemmen, was zu keinen Nebenwirkungen führt, außer es beeinflusst gleichzeitig verabreichte Arzneimittel, insbesondere Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. In solchen Fällen sollte das Risiko einer verstärkten Wirkung erkannt werden.

Maximale Diurese stimuliert die Ausscheidung von Allopurinol und seinen Metaboliten.

Falls notwendig kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urikostatika, ATC-Code: M04AA01

Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol verringern die Harnsäurebildung durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, das bei der Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure eine wichtige Rolle spielt. Infolgedessen werden Harnsäure- und Uratspiegel in den Körperflüssigkeiten und im Urin gesenkt. Zusätzlich zur Hemmung des Purinabbaus kann bei einigen Patienten, die de novo Purinbiosynthese durch Hemmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase unterdrückt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Allopurinol ist wirksam, wenn es oral verabreicht wird und wird schnell aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Studien wurde Allopurinol im Plasma nach 30 - 60 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit variiert von 67 % bis 90 %. Etwa 1,5 Stunden nach oraler Allopurinol-Einnahme wird der Allopurinol-Plasmaspitzen Spiegel erreicht, der jedoch schnell abfällt, so dass nach ca. 6 Stunden kaum noch Allopurinol im Plasma nachweisbar ist. Oxipurinol-Plasmaspitzenwerte werden etwa 3 - 5 Stunden nach der oralen Allopurinol-Einnahme gemessen und halten viel länger an.

Verteilung

Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar und daher glaubt man, dass Abweichungen in der Proteinbindung die Clearance nicht signifikant verändern. Das angenommene Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,3 l/kg, was auf eine relativ große Aufnahme in das Gewebe schließen lässt.

Biotransformation und Elimination

Etwa 20% des verabreichten Allopurinols wird mit den Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung von Allopurinol erfolgt hauptsächlich über die metabolische Umwandlung zu Oxipurinol durch Xanthinoxidase und Aldehydoxidase, weniger als 10 % des Wirkstoffes werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 1-2 Stunden. Oxipurinol ist ein weniger potenter Inhibitor der Xanthinoxidase als Allopurinol, aber seine Plasmahalbwertszeit ist weit mehr verlängert. Der geschätzte Bereich liegt beim Menschen zwischen 13 und 30 Stunden. Aus diesem Grund wird die effektive Hemmung der Xanthinoxidase bei einer täglichen Einmalgabe von Allopurinol über 24 Stunden beibehalten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion akkumuliert Oxipurinol allmählich bis ein Steady-state des Plasmaoxipurinolspiegels erreicht ist. Jene Patienten, die täglich 300 mg Allopurinol einnehmen, weisen im Allgemeinen eine Plasmaoxipurinolkonzentration von 5-10 mg/Liter auf.

Oxipurinol wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden, hat aber eine lange Eliminationshalbwertszeit, weil es der tubulären Rückresorption unterliegt. Die berichteten Werte für die Eliminationshalbwertszeit liegen im Bereich von 13,6 – 29 Stunden. Die große Diskrepanz dieser Werte kann durch das

unterschiedliche Studiendesign und/oder durch individuelle Kreatinin-Clearance der Patienten erklärt werden.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen ist die Allopurinol- und Oxipurinol-Clearance in hohem Maße herabgesetzt, was zu höheren Plasmawerten während der chronischen Therapie führt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von 10 - 20 ml/min wurden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum eine Oxipurinol-Plasmakonzentration von 30 mg/l gemessen. Das ist in etwa die Konzentration, die nach Gabe von 600 mg Allopurinol/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht wird. Bei Verabreichung von Allopurinol an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist deshalb eine entsprechende Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) nötig.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die Kinetik des Wirkstoffes wird wahrscheinlich nicht durch etwas anderes als durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion verändert (siehe Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeitanwendung von Allopurinol in Tierversuchen kam es bei hohen Dosierungen zur Ausfällung von Xanthin-Präzipitaten, die zu Veränderungen in den harnableitenden Organen führten.

Die bisher durchgeführten *in-vitro* und *in-vivo* Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potential.

In Tierversuchen traten bei Mäusen unter hohen Dosen ab dem 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte auf. Keine teratogenen Effekte wurden bei Ratten und Hasen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Gelatine
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Primärpackmittel: PVC/Aluminiumblisterpackung

Sekundärpackmittel: Faltkartonschachtel

30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66

e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19726

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juni 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Jänner 2012

10. STAND DER INFORMATION

12.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig