

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allostad 100 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 0,27 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, runder und bikonvexer Tablette mit einseitiger Bruchrille

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 15 kg und darüber

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 15 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

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 Serum-Harnsäurespiegel unzureichend ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

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 wird diese geteilt, um eine Einzeldosis von 300 mg nicht zu übersteigen. Wenn eine Dosierung (mg/kg) auf Basis des Körpergewichts notwendig ist, sind 2-10 mg/kg Körpergewicht/Tag zu verabreichen.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung kann es zu einer Überdosierung kommen, da Allopurinol und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden.

Deshalb ist zur Verminderung eines möglichen Risikos eine Änderung der empfohlenen Dosierung angezeigt. Beim Vorliegen von schweren Nierenfunktionsstörungen sind höchstens 100 mg Allopurinol/Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag zu verabreichen. Die entsprechende Dosis ist nur bei ungenügender Wirkung zu erhöhen. Der Serumoxipurinolspiegel soll einen Wert von 15,2 µg/ml nicht überschreiten.

Eine Anleitung für die Dosierung bei Niereninsuffizienz gibt folgendes Schema:

Kreatinin-Clearance	Tagesdosis
> 20 ml/min	Standarddosis
10 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg
< 10 ml/min	100 mg oder 100 mg jeden zweiten oder dritten Tag

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird eine reduzierte Dosis angewendet. Zu Beginn der Behandlung sind zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchzuführen.

Art 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.
- Kinder mit einem Körpergewicht unter 15 kg

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol mit Mercaptopurin oder Azathioprin ist zu vermeiden, da es Berichte über Todesfälle gegeben hat (siehe Abschnitt 4.5).

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 Purinegehalt (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.

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (z.B. Exanthem) muss die Behandlung mit Allostad **sofort** abgesetzt werden.

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 „Dosierung und Art der Anwendung“). 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.

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

Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin (die z.B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen sowie bei dem Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können)

zu vermeiden, ist zusätzlich zur Verabreichung von Allopurinol auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese zu achten. Darüber hinaus kann eine Alkalisierung des Harns durch Verbesserung der Löslichkeit von Urat/Harnsäure zur vermehrten Ausscheidung dieser Substanzen mit dem Urin beitragen.

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).

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.

Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN):

- Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und SJS/TEN auftreten.
- Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (SJS und TEN) wurde beim Einsatz von Allopurinol berichtet.
- Überempfindlichkeitsreaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für die Entscheidungsfindung dar.
- 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.
- Wenn Symptome oder Anzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen oder SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist Allopurinol zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen.
- 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.
- Wenn der Patient während der Einnahme von Allopurinol ein Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS/TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Allopurinol zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.
- Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide hilfreich sein.

HLA-B*5801-Allel

Es hat sich gezeigt, dass das Allel HLA-B*5801 mit dem Risiko für die Entwicklung eines Allopurinol-assoziierten Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN in Zusammenhang steht. Die Häufigkeit für das Vorhandensein des Allels HLA-B*5801 variiert sehr stark zwischen den ethnischen Populationen: bis zu 20 % in der Han-chinesischen Bevölkerung, 8-15 % bei den Thai, ungefähr 12 % in der koreanischen Bevölkerung und 1-2 % bei Personen japanischer oder europäischer Herkunft. 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 HLA-B* 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 der Patient bekanntermaßen ein Träger von HLA-B*5801 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. Besondere Wachsamkeit für Anzeichen eines Überempfindlichkeitssyndroms oder SJS/TEN ist erforderlich und der Patient ist über die Notwendigkeit für das sofortige Absetzen der Behandlung beim ersten Auftreten solcher Symptome zu informieren.

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

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.

Allopurinol hat mit mehreren Arzneimitteln Wechselwirkungen (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

Probenecid

Allopurinol verlangsamt die Ausscheidung.

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu 6-Merkaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allostad, einem Xanthinoxidase-Inhibitor, gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin (Immunsuppressivum) eingenommen, muss deren Dosis auf 1/4 der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert wird. Die Serumkonzentration von 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 Mercaptopurin oder Azathioprin zu vermeiden. Falls eine Komedikation mit Mercaptopurin oder Azathioprin aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die 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. Dadurch kann eine Dosisreduktion erforderlich werden.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Es gibt wenige Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien des Cumarin-Typs bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol. Die Blutgerinnung ist in häufigeren Intervallen zu überwachen und, falls erforderlich, ist eine entsprechende Dosisreduktion der Cumarinderivative durchzuführen.

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 andere zytotoxische 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 Cmax und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol Behandlung (300 mg 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

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, ist Allopurinol nicht während der Schwangerschaft zu verwenden, 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 kann. Patienten sollten deshalb gefährliche Aktivitäten meiden, bis sie sicher sind, dass Allopurinol ihre Fähigkeiten nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zu Beginn einer Behandlung können gelegentlich vorübergehende gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit auftreten. Diese Beschwerden lassen sich oft durch Einnahme nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit bzw. Dosisreduktion und anschließende allmähliche Wiedererhöhung vermeiden.

Häufig kommen Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria oder Hautjucken, selten SJS/TEN vor. Sie können zu jedem Zeitpunkt der Allopurinol-Behandlung auftreten und erfordern ein sofortiges Absetzen des Arzneimittels.

Zu Beginn einer Behandlung mit Allopurinol kann es zu einem reaktiven Gichtanfall kommen.

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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: verändertes Blutbild wie Leukozytopenie, Leukozytose, Granulozytose, und Eosinophilie.

Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA).

Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie.

Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: schwere, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen - insbesondere bei Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen
Sehr selten: anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock, angioimmunoplastische Lymphadenopathie

Selten kommt es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol (einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und Stevens-Johnson Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN)).

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 intrahepatischen Gallengänge) tritt in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können auch betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Myokard, Kolon). Es kann aber auch zu Vaskulitiden und Gewebsreaktionen kommen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, z.B. als Hepatitis, interstitielle Nephritis und in sehr seltenen Fällen als Krampfanfälle.

Wenn solche Reaktionen auftreten, was zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sein kann, ist Allopurinol sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

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

Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

Augenerkrankungen

Sehr selten: Katarakt, Makuladegeneration, Sehstörungen

Herzerkrankungen

Sehr selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Angina

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe

Sehr selten: Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis

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.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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.

Beim Auftreten der ersten Anzeichen dieser Reaktion ist Allostad sofort abzusetzen.

Wenn die Allopurinol-Behandlung aufgrund von leichten Hautreaktionen abgesetzt wurde, kann Allopurinol in einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) wieder eingeleitet und, falls erforderlich, schrittweise erhöht werden

Wenn die ursprünglichen Symptome erneut auftreten, sollte Allopurinol DAUERHAFT abgesetzt werden, da weitere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

Sehr selten: Alopezie, Furunkulose, Angioödem, verfärbtes Haar;
schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens-Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Außerdem wurden in Einzelfällen die folgenden Beobachtungen gemacht:
Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich unter anderem als Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost, Gelenkschmerzen, Störungen der Leberfunktion (Erhöhung der reversiblen Transaminase und der alkalinen Phosphatase), akute Cholangitis und Xanthinsteine.

Nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: Hämaturie, Urämie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie, Impotenz, Infertilität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: allgemeines Unwohlsein, Asthenie, Ödeme

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 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. Nach chronischer Anwendung von 200-400 mg Allopurinol täglich bei einem Patienten mit Nierenfunktionsstörung wurden schwerwiegende Vergiftungssymptome beobachtet, einschließlich Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion.

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 oder Hämodialyse angewendet werden, zusätzlich zur Verabreichung von Aktivkohle und Natriumphosphat (nur wenn die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurück liegt).

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: Gichtmittel, 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

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-Plasmaspitzenpegel 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. 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. 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 und Art 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

Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Talkum.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC und ALU-Folie zu 30 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-21449

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Mai 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig