

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allopurinol Sandoz 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

Weiße bis cremefarbige, bikonvexe, längliche Tabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten.

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

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 (über 65 Jahre)

Da spezielle Daten zur Anwendung von Allopurinol bei älteren Patienten nicht vorliegen, wird diese Patientengruppe mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis behandelt. 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 Allopurinol Sandoz 300 mg Tabletten nicht geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. In diesem Fall sind möglicherweise Allopurinol Sandoz 100 mg Tabletten geeignet.

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

Ist eine Einzeldosis erforderlich, die durch Allopurinol Sandoz 300 mg nicht erreicht werden kann (z. B. weniger als 150 mg, also 1/2 Tablette Allopurinol Sandoz 300 mg oder höhere Zwischendosierungen), so stehen Allopurinol Sandoz 100 mg – Tabletten zur Verfügung.

Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen Uratumsatz, z. B. Neoplasie, Lesch-Nyhan-Syndrom

Vor Einleiten einer zytotoxischen Therapie wird empfohlen, eine bestehende Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit Allopurinol zu korrigieren. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist wichtig, um eine optimale Diurese zu erhalten, und eine Alkalisierung des Urins wird empfohlen, um die Löslichkeit von Urat/Harnsäure zu erhöhen. Die Dosierung von Allopurinol soll am unteren Ende des empfohlenen Dosierungsschemas liegen.

Wenn eine Urat-Nephropathie oder eine andere pathologische Veränderung die Nierenfunktion einschränkt, ist der Hinweis in Abschnitt 4.2 „Patienten mit Nierenfunktionsstörung“ zu befolgen. Diese Schritte können das Risiko von Xanthin und/oder Oxipurinolablagerungen reduzieren, die die klinische Situation erschweren (siehe Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit 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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 535 µmol/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.

Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN

Lebensbedrohliche Hautreaktionen wurden berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulapapulösem Exanthems, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxische epidermale Nekrolyse (TEN) auftreten. Diese Reaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für eine 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. Allopurinol ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung **sofort abzusetzen**, wenn solche Reaktionen auftreten.

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.

Bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN darf die Behandlung zu **keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden. Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide hilfreich sein.

HLA-B*5801-Allel

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes 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 abubrechen.

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

Asymptomatische Hyperurikämie

Eine asymptomatische Hyperurikämie per se wird allgemein nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol gesehen. Möglicherweise kann eine Änderung der Flüssigkeits- und Nahrungsaufnahme gemeinsam mit einer Behandlung der Grunderkrankung das Krankheitsbild verbessern.

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

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

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.

Eine chronische Niereninsuffizienz und eine gleichzeitige Anwendung von Diuretika, insbesondere Thiazide, wurden mit einem erhöhten Risiko für durch Allopurinol induzierte SJS/TEN und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang gebracht.

Xanthinablagerung

Bei Erkrankungen, wo die Harnsäurekonzentration stark erhöht ist (z.B. maligne Erkrankungen und deren Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom), kann die absolute Konzentration von Xanthin im Harn in seltenen Fällen so hoch sein, dass es zu einer Anreicherung im Harntrakt kommt. Durch eine angemessene Hydrierung kann eine optimale Verdünnung im Harn erreicht und das Risiko der Anreicherung minimiert werden.

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 Gichtanfälle

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.

Auswirkungen von Harnsäurenierensteinen

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.

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

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 (Immunsuppressivum) verabreicht, wird durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert. 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. Es gibt keinen eindeutigen Beweis, dass Allopurinol die Aktivität anderer zytotoxischer Substanzen erhöht.

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 Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ 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 Ampicillin oder Amoxicillin gleichzeitig mit Allopurinol erhielten, wurde häufiger über Hautausschläge berichtet als bei Patienten, die nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden. Die Ursache dieser Assoziation ist nicht bekannt. Deshalb wird empfohlen, dass Patienten unter Allopurinoltherapie, sofern möglich, eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin erhalten.

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.

Eine verstärkte Knochenmarkssuppression durch Cyclophosphamid und andere zytotoxische

Agenzien in Gegenwart von Allopurinol wurde bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen (außer Leukämie) berichtet. Jedoch schien Allopurinol in einer gut kontrollierten Studie bei Patienten unter Cyclophosphamid-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Procarbazin- und/oder Mechloretamin (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, die Didanosin erhielten, waren die Plasma Didanosin C_{max} - und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol Behandlung (300 mg täglich) ungefähr verdoppelt, ohne Einfluss auf die terminale Halbwertszeit. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermeidbar ist, kann eine Dosisverminderung von Didanosin notwendig sein und der Patient sollte engmaschig überwacht werden.

Diuretika

Eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid, die zu erhöhten Serumuratspiegeln und erhöhten Oxipurinolspiegeln im Plasma führt, wurde berichtet. Ein erhöhtes Risiko einer Überempfindlichkeit wurde gemeldet, wenn Allopurinol zusammen mit Diuretika, insbesondere Thiazide, verabreicht wurde, vor allem bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)

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

Aluminiumhydroxid

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

Antazida

Eine gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die gastrointestinale Absorption von Allopurinol reduzieren, die Einnahme von Antazida sollte in einem Mindestabstand von 3 Stunden erfolgen.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Sicherheit der Verabreichung 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, soll Allopurinol nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition während des ersten Trimesters wird ein hochauflösender Ultraschall zur Bestätigung einer normalen fetalen Entwicklung empfohlen.

Stillzeit

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

Bei Frauen, die 300 mg Allopurinol täglich erhielten, wurden in der Muttermilch Konzentrationen von 1,4 mg/l Allopurinol und 53,7 mg/l Oxipurinol gemessen. Es gibt allerdings keine Daten bezüglich der Auswirkungen von Allopurinol oder seinen Metaboliten auf den Säugling.

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

Da während der Einnahme von Allopurinol unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel

oder Ataxie berichtet wurden, sollten Patienten vorsichtig sein, wenn Sie ein Fahrzeug lenken, eine Maschine bedienen oder gefährliche Aktivitäten ausführen, solange nicht eindeutig klar ist, dass Allopurinol keine negativen Auswirkungen auf diese Aktivitäten hat.

4.8. Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Nebenwirkungen können abhängig von der Dosis und der kombinierten Verabreichung mit anderen Arzneimitteln in ihrer Häufigkeit variieren.

Zu Beginn einer Behandlung können vorübergehend gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, auftreten. Die Beschwerden lassen sich meist vermeiden durch Einnahme nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit oder durch eine kurzzeitige Dosisreduktion mit anschließender allmählicher Wiedererhöhung.

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen zählen Erytheme, Urtikaria oder Hautjucken. Sie können zu jedem Zeitpunkt der Allopurinol-Behandlung auftreten und erfordern ein sofortiges Absetzen des Arzneimittels.

Zu Beginn einer Allopurinolbehandlung kann es auch zu einem reaktiven Gichtanfall kommen.

Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Allopurinol kommen bei der durchschnittlichen Bevölkerung selten vor und sind meist mild ausgeprägt. Bei Vorliegen einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion ist die Häufigkeit erhöht.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die jeweiligen Häufigkeitsangaben der einzelnen Nebenwirkungen sind Schätzungen, da für die meisten Nebenwirkungen keine geeigneten Daten zur genauen Berechnung vorliegen. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung identifiziert wurden, wurden als seltene oder sehr seltene Ereignisse eingestuft.

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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Thrombozytopenie ¹ , Agranulozytose ¹ ; aplastische Anämie ¹ ; verändertes Blutbild wie Leukozytopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie. Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	DRESS Überempfindlichkeitsreaktionen ²
Sehr selten	akuter anaphylaktischer Schock; Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom ³ , anaphylaktische Reaktion
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; periphere Neuropathie; Lähmungen; Schwindel; Somnolenz; Parästhesie
Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Katarakt; Makuladegeneration; Sehstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten	Vertigo
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Angina pectoris; Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Angina
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit ⁴ ; Brechreiz ⁴ ; Diarrhoe
Sehr selten	wiederkehrende Hämatemesis; Steatorrhö; Stomatitis; veränderter Stuhlgang
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Leberfunktionstest anomal ⁵
Selten	Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis)
Sehr selten	Akute Cholangitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Häufig	Hautausschlag
selten	Stevens-Johnson-Syndrom ⁶ , toxische epidermale Nekrolyse ⁶
Sehr selten	Alopezie; Angioödem ⁷ ; Arzneimittelausschlag, Änderungen der Haarfarbe
Nicht bekannt	Lichenoide Arzneimittelreaktionen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr selten	Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Hämaturie; Azotämie; Xanthinsteine
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Gynäkomastie; erektile Dysfunktion; männliche Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr selten	allgemeines Unwohlsein; Asthenie; Ödeme; Fieber ⁸
Untersuchungen	
häufig	Thyreotropin im Blut erhöht ⁹

1

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.

² Eine verzögerte Multi-Organ Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis,

Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anormalem 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 Allopurinol Sandoz sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

Eine Reprovokation sollte bei Patienten mit dem Hypersensitivitätssyndrom und SJS/TEN nicht erfolgen. Zur Behandlung der hypersensitivitätsbedingten Hautreaktionen können Kortikosteroide eingesetzt werden. Beim Auftreten von allgemeinen Hypersensitivitätsreaktionen lagen in der Regel Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vor, insbesondere wenn es zu einem letalen Ausgang kam.

³ Eine angioimmunoblastische Lymphadenopathie wurde sehr selten nach einer Biopsie einer generalisierten Lymphadenopathie berichtet. Diese scheint nach dem Absetzen von Allopurinol reversibel zu sein.

⁴ In frühen klinischen Studien wurden Übelkeit und Brechreiz gemeldet. Weitere Berichte deuten darauf hin, dass diese Reaktion kein signifikantes Problem darstellt und vermieden werden kann, indem Allopurinol nach den Mahlzeiten eingenommen wird.

⁵ Eine hepatische Dysfunktion wurde ohne offensichtlichen Nachweis einer generalisierteren Überempfindlichkeit berichtet.

⁶ Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Hautreaktionen, die zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten können. Sie können juckend, makulopapulös, manchmal schuppenartig, manchmal Purpura-ähnlich und selten exfoliativ sein, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN). Sollte ein Patient Anzeichen oder Symptome von SJS/TEN oder anderer schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen entwickeln, sollte Allopurinol UNVERZÜGLICH abgesetzt werden. Das höchste Risiko für SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen besteht in den ersten Behandlungswochen. Die besten Ergebnisse bei der Behandlung solcher Reaktionen werden durch eine frühe Diagnose und ein sofortiges Absetzen des vermuteten Arzneimittels erzielt. Wenn die Allopurinol-Behandlung aufgrund von leichten Hautreaktionen abgesetzt wurde (d. h. keine Anzeichen oder Symptome von SJS/TEN oder einer anderen schweren Überempfindlichkeitsreaktion), kann Allopurinol in einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) wieder eingeleitet und schrittweise erhöht werden. Das Allel HLA-B*5801 steht nachweislich für das Risiko, ein Allopurinol-bedingtes Hypersensitivitätssyndrom und SJS/TEN zu entwickeln. Die Verwendung einer Genotypisierung als Screening-Werkzeug, um Entscheidungen über die Behandlung mit Allopurinol zu treffen, ist nicht etabliert. Wenn die ursprünglichen Symptome erneut auftreten, sollte Allopurinol DAUERHAFT abgesetzt werden, da weitere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 Erkrankungen des Immunsystems). Wenn SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, sollte Allopurinol aufgrund der Möglichkeit einer schweren oder sogar tödlichen Reaktion NICHT erneut eingeleitet werden. Die klinische Diagnose von SJS/TEN oder einer anderen schweren Überempfindlichkeitsreaktion bleiben die Basis der Entscheidungsfindung.

⁷ Angioödeme wurden mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierteren Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

⁸ Fieber wurde sowohl mit als auch ohne Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion berichtet (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

⁹ 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 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

Symptome

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 Einnahme von täglich 200-400 mg Allopurinol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.

Nach allgemein unterstützenden Maßnahmen kam es zu einer Erholung.

Therapie

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung, besonders in Fällen bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, 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 zurück liegt).

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

Adäquate Hydrierung zur maximalen 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

Wirkmechanismus

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 im Serum und im Urin gesenkt.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 – 2 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 1,6 l/kg, was auf eine relativ große Aufnahme in das Gewebe schließen lässt.

Allopurinolkonzentrationen im Gewebe wurden bei Menschen nicht berichtet, aber es ist wahrscheinlich, dass Allopurinol und Oxipurinol in den höchsten Konzentrationen in der Leber und der Darmschleimhaut vorhanden sein werden, wo die Xanthinoxidaseaktivität hoch ist.

Biotransformation

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 Steadystate des Plasmaoxipurinolspiegels erreicht ist. Jene Patienten, die täglich 300 mg Allopurinol einnehmen, weisen im Allgemeinen eine Plasmaoxipurinolkonzentration von 5-10 mg/Liter auf.

Elimination

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

Teratogenität

Eine Studie an Mäusen, die intraperitoneale Dosen von 50 oder 100 mg/kg an den Tagen 10 oder 13 der Gestation erhielten, führte zu Anomalien bei Föten, jedoch wurden in einer ähnlichen Studie bei Ratten mit einer Dosis von 120 mg/kg am Tag 12 der Gestation keine Anomalien beobachtet. Umfassende Studien zu hohen oralen Dosen von Allopurinol bei Mäusen mit bis zu 100 mg/kg/Tag, Ratten mit bis zu 200 mg/kg/Tag und Kaninchen mit bis zu 150 mg/kg/Tag während der Tage 8 bis 16 der Gestation führten zu keinen teratogenen Wirkungen.

Eine in-vitro-Studie unter Verwendung von Speicheldrüsen von Mäuseföten in der Kultur zur Feststellung einer Embryotoxizität legt nahe, dass nicht zu erwarten ist, dass Allopurinol eine Embryotoxizität ohne eine maternale Toxizität verursacht.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Cellulose (Pulver), Povidon (K25), Macrogol 4000, Crospovidon, 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 zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PP/PVC/Alu-Blisterpackungen mit 30, 50 und 100 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-22013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.06.1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05.01.2012

10. STAND DER INFORMATION

11/2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig