

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allopurinol Genericon 300 mg teilbare 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 bis weißgelbe, längliche Tabletten mit zwei Bruchkerben auf jeder Seite und einer Länge von $16,1 \pm 0,2$ mm und einer Breite von 6,4 – 6,7 mm.

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 $535 \mu\text{mol/l}$ (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

Erwachsene

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, ist die Behandlung mit einer niedrigen Dosis (z.B. 100 mg Allopurinol pro Tag) zu beginnen und die Dosis ist nur dann zu erhöhen, wenn die Wirkung auf den Serumharnsäurespiegel unzureichend ist. Besondere Vorsicht ist bei eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion geboten (siehe Abschnitt 4.2 „Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion“ und Abschnitt 4.4).

Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen:

100 mg bis 200 mg täglich bei milden Beschwerden,
300 mg bis 600 mg täglich bei mittelstarken Beschwerden,
700 mg bis 900 mg täglich bei starken Beschwerden.

Bei einer Dosierung höher als 300 mg ist diese zu teilen, 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.

Pädiatrische Patienten

Bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber beträgt die Tagesdosis 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. Besonders zu beachten sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 „Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion“ und Abschnitt 4.4.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion

Wegen des hohen Wirkstoffgehalts sind Allopurinol Genericon 300 mg teilbare Tabletten nicht geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/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).

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 ist am unteren Ende des empfohlenen Dosierungsschemas anzusetzen.

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

Hinweis zur Überwachung

Die Dosierung ist durch Überwachung der Uratkonzentration im Serum und der Urat-/Harnsäurespiegel im Urin in angemessenen Intervallen anzupassen.

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 und Jugendliche 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 Guanodin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sind zu vermeiden.

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

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

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (z.B. Exanthem) muss die Behandlung mit Allopurinol sofort abgesetzt werden, weil sonst schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) und ein Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms]) auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

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.
- Allopurinol ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen, wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) 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.
- Wenn der Patient während der Einnahme von Allopurinol ein Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS oder 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 oder SJS/TEN in Zusammenhang steht. Die Häufigkeit für das Vorhandensein des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen den ethnischen Populationen: bis zu 20 % in der Han-chinesischen Bevölkerung, 8 bis 15 % bei den Thai, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Herkunft.

Ein Screening auf HLA-B*5801 ist vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels zu erwägen. 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, ist vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abzuwägen und er soll 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), ist Allopurinol nur anzuwenden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und 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.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion sowie bei bestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- und/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, hat die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht zu 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.

Asymptomatische Hyperurikämie

Eine asymptomatische Hyperurikämie an sich wird im Allgemeinen nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol angesehen. Eine Veränderung der Flüssigkeitszufuhr sowie der Ernährung zusammen mit der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache können die Erkrankung korrigieren.

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

Xanthinablagerung

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).

Akute Gichtanfälle

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen ist die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen zu beginnen, 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 ist die Literatur heranzuziehen.

Wenn Patienten unter Allopurinol einen akuten Anfall erleiden, ist die Behandlung währenddessen mit der gleichen Dosis unter gleichzeitiger Gabe geeigneter Antiphlogistika fortzusetzen.

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 ($> 5,5 \mu\text{E/ml}$) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu Mercaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allopurinol, einem Xanthinoxidase-Inhibitor, gleichzeitig Mercaptopurin oder Azathioprin 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 sollen 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.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ (Vitamin-K-Antagonisten)

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 ist bei Patienten zu Behandlungsbeginn mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis zu beobachten.

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 Allopurinol-Therapie, 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.

Cyclosporin

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

Didanosin

Bei gesunden Freiwilligen und HIV-Patienten waren die Plasma Didanosin C_{max} 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.

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 sollen mindestens 3 Stunden liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die sichere 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 einzunehmen, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Bei Frauen, die Allopurinol in Dosen von 300 mg/Tag einnahmen, wurden Konzentrationen von 1,4 mg/Liter Allopurinol und 53,7 mg/Liter Oxipurinol in der Muttermilch nachgewiesen. Jedoch wurde bei Säuglingen keine Wirkung aufgezeigt. 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 so weit 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	≥1/10
Häufig	≥1/100, <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, <1/100
Selten	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit Allopurinol sind in der gesamten behandelten Bevölkerung selten und meistens leicht. Die Inzidenz ist bei Vorliegen einer Nieren- und/oder Lebererkrankung höher.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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	Überempfindlichkeitsreaktion ²
	sehr selten	Anaphylaktischer Schock, Anaphylaktische Reaktion Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom ³
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Diabetes mellitus, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	sehr selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	Ataxie, periphere Neuritis, Geschmacksstörung, Koma, Kopfschmerzen, Periphere Neuropathie, Lähmungen, Somnolenz, Parästhesie
	nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	sehr selten	Katarakt, Makulopathie, Sehstörungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	sehr selten	Vertigo
Herzerkrankungen	sehr selten	Angina pectoris, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	Übelkeit ⁴ , Brechreiz ⁴ , Diarrhoe
	sehr selten	Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis, Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten
Leber- und Gallenerkrankungen	gelegentlich	Leberfunktionstest anomal ⁵
	selten	Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis in extremen Fällen)
	sehr selten	Akute Cholangitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	häufig	Hautausschlag
	selten	Stevens-Johnson-Syndrom /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, Erektionsstörung, Infertilität des Mannes
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr selten	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-Hypersensitivitätsstörung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlägen, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, abweichenden Leberfunktionswerten und dem Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) trat in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Nieren, Pankreas, Myokard, Dickdarm). Beim Auftreten dieser Symptome – dies ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung möglich - muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden. Eine Reprovokation soll 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. Ein angioimmunoplastisches T-Zell-Lymphom wurde nach der Biopsie einer generalisierten Lymphadenopathie sehr selten beschrieben. Nach Absetzen von Allopurinol scheint es 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 generalisierten 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, ist Allopurinol UNVERZÜGLICH abzusetzen. 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, ist Allopurinol DAUERHAFT abzusetzen, da weitere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 *Erkrankungen des Immunsystems*). Wenn SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, ist Allopurinol aufgrund der Möglichkeit einer schweren oder sogar tödlichen Reaktion NICHT erneut einzuleiten. 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 generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.
8. Fieber wurde mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion auf Allopurinol berichtet (siehe Abschnitt 4.8 *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 und Anzeichen

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.

Behandlung

Bei 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 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 soll 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

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 in den Körperflüssigkeiten 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 30-60 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit variiert von 67 % bis 90 %. Etwa 1,5 Stunden nach 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 Allopurinol-Einnahme gemessen und halten viel länger an.

Verteilung

Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar und daher ist es wahrscheinlich, 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

Der Hauptmetabolit von Allopurinol ist Oxipurinol. Zu den anderen Metaboliten von Allopurinol gehören Allopurinol-Ribosid und Oxipurinol-7-Ribosid.

Elimination

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

Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 0,5-1,5 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.

Spezielle Patientenpopulationen

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 Abschnitt 5.2 „*Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung*“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Karzinogenese, Mutagenese

Zytogenetische Studien zeigen, dass Allopurinol *in vitro* bei Konzentrationen von bis zu 100 Mikrogramm/ml und *in vivo* bei Dosen von bis zu 600 mg/Tag für einen mittleren Zeitraum von 40 Monaten keine Chromosomenanomalien in humanen Blutzellen induziert.

Allopurinol bildet *in vitro* keine Nitroverbindungen oder beeinflusst die Lymphozytentransformation *in vitro*.

Nachweise biochemischer und anderer zytologischer Untersuchungen deuten stark darauf hin, dass Allopurinol in keiner Phase des Zellzyklus schädliche Auswirkungen auf die DNA hat und nicht mutagen ist.

Bei Mäusen und Ratten, die mit Allopurinol für bis zu 2 Jahre behandelt wurden, wurde keine Karzinogenität nachgewiesen.

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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglycolat (Typ A), Gelatine, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackung: 5 Jahre

HDPE Tablettenbehältnis: 5 Jahre. Die Tabletten sind nach Anbruch des Tablettenbehältnisses 100 Tage haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Allopurinol Genericon ist in PVC/PVDC/Aluminium Blisterpackungen zu 30 Stück und in HDPE Tablettenbehältnissen zu 100 Stück erhältlich.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

A-8054 Graz

E-Mail: genericon@genericon.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 138638

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.01.2019

Datum der Verlängerung der Zulassung: 09.10.2023

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.