

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gichtex retard 250 mg-Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retard-Kapsel enthält 250 mg Allopurinol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 60 mg Saccharose, ca. 0,5 mg Gelborange S.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert
Orangerote Hartgelatine kapseln

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Gichtex retard 250 mg-Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen.

- Alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 535 µmol/l (9 mg/dl) 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 Kalziumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie.

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

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. Die Tagesdosierung richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und der Höhe des Harnsäurespiegels im Blut.

Die mittlere Tagesdosis liegt bei 1 Kapsel/Tag.

Bei schwerem Krankheitsbild kann die Dosis auf 2 bis 3 Kapseln täglich erhöht werden. Bei einer Tagesdosis höher als 250 mg, oder wenn Magen- und Darmbeschwerden als Nebenwirkung auftreten, ist diese aufzuteilen, um eine Einzeldosis von 250 mg Allopurinol nicht zu überschreiten.

Das folgende allgemeine 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

Für die genaue Anpassung der Dosierung stehen auch Allopurinol G.L. 300 mg-Tabletten zur Verfügung.

Nach Abbau der Harnsäuredepots reicht normalerweise als Erhaltungsdosis 1 Kapsel pro Tag aus.

Kinder und Jugendliche, ältere Patienten (> 65 Jahre) und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Da spezielle Daten zur Anwendung von retardiertem Allopurinol bei diesen Patientengruppen nicht vorliegen, wird empfohlen, auf nicht retardierte Präparate zurückzugreifen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind jeweils unzerkaut nach einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit, wenn möglich immer zur gleichen Tageszeit, einzunehmen.

Die Behandlung soll langsam einschleichend erfolgen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung ist abhängig von der Grunderkrankung und richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. In den meisten Fällen ist eine Langzeittherapie 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

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 ist eine medikamentöse Behandlung nicht erforderlich, wenn der Serumharnsäurewert unter 535 µmol/l, entspricht 9 mg/100 ml liegt, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen.

Neben der medikamentösen Therapie soll auf eine **purinarme Diät** geachtet werden: 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) sollen vermieden werden.

Bei älteren Patienten und bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion wird empfohlen, die retardierte Form des Allopurinols mangels ausreichender klinischer Daten nicht anzuwenden.

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.

Bei bestehenden Blutbildungsstörungen muss eine regelmäßige Kontrolle des Blutbildes durchgeführt werden.

Bei Erkrankungen, die mit starkem Zellzerfall (z.B. Neoplasien, Lesch-Nyhan-Syndrom) einhergehen, ist vor einer antineoplastischen Therapie eine bestehende Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie zu behandeln. Auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Aufrechterhaltung einer optimalen Diurese und Alkalisierung des Harns ist zu achten. Es wird empfohlen, eine niedrige Dosis Allopurinol zu verabreichen.

Allopurinol hat keinen Einfluss auf den Verlauf eines akuten Gichtanfalls. Zu Beginn bzw. im Verlauf der Behandlung können bei chronischer Gicht vorübergehend Gelenksbeschwerden, evtl. auch Gichtanfälle auftreten, da starke Schwankungen des Harnsäurespiegels einen Anfall provozieren können. In diesem Fall ist weder sofort die Dosis zu erhöhen noch die Medikation abzusetzen, sondern zusätzlich eine Anfallstherapie einzuleiten. Es wird eine Anfallsprophylaxe mit geeigneten entzündungshemmenden Substanzen oder Colchicin empfohlen. 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 Analgetika fortzusetzen.

Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulopapulösem Exanthem, DRESS-Überempfindlichkeitssyndrom (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) und Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) auftreten. Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (SJS und TEN) wurde beim Einsatz von Allopurinol berichtet.

Diese Reaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre jeweilige klinische Ausprägung bildet die Basis für die Entscheidungsfindung. 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, 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 Diagnose und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

Wenn ein 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 ein Zusammenhang zwischen dem Allel HLA-B*5801 und dem Risiko für die Entstehung eines Allopurinol-assoziierten Überempfindlichkeitssyndroms und von SJS/TEN besteht. Die Häufigkeit des Allels HLA-B*5801 variiert sehr stark zwischen den ethnischen Populationen: bis zu 20% in der Han-chinesischen Bevölkerung, 8 bis 15% bei den Thai, ungefähr 12% in der koreanischen Bevölkerung und 1 bis 2% bei Personen 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 in Erwägung zu ziehen. Möglicherweise kann eine chronische Nierenkrankheit das Risiko bei diesen Patienten 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 (er soll

gegenüber möglichen Risiken überwiegen). Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert. Wenn der Patient bekanntermaßen ein Träger von HLA-B*5801 ist (insbesondere bei Han-Chinesen, Thai oder Koreanern), ist Allopurinol nur anzuwenden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Allerdings ist dann besondere Wachsamkeit hinsichtlich Anzeichen eines Überempfindlichkeitssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist über die Notwendigkeit des sofortigen Absetzens 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

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

Die Harnmenge sollte bei Nephrolithiasis und Gichtniere mindestens 2 Liter pro Tag betragen und der Harn gleichzeitig auf einen pH-Wert von 6,4 bis 6,8 eingestellt werden. Bei größeren Harnsäuresteinen im Nierenbecken ist nicht auszuschließen, dass sich Teile der infolge einer Allopurinol-Behandlung aufgelösten Steine im Harnleiter festsetzen können.

Patienten, die gleichzeitig Antikoagulantien vom Cumarintyp erhalten, sind sorgfältig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Da keine ausreichenden Daten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit der retardierten Formen vorliegen, wird Kindern und Jugendlichen die Einnahme dieser Präparate nicht empfohlen.

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält den Azofarbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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 sind anzuweisen, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden.

Adeninarabinosid (Vidarabin)

Allopurinol kann möglicherweise die Plasmahalbwertszeit von Adeninarabinosid verlängern. Bei gleichzeitiger Gabe ist daher auf eine mögliche Verstärkung toxischer Effekte zu achten.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

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

Chlorpropamid

Die Ausscheidung von Chlorpropamid kann durch Allopurinol verzögert werden, wenn eine Niereninsuffizienz vorliegt.

Ampicillin oder Amoxicillin

Das Risiko von Hautreaktionen ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Ampicillin oder Amoxicillin erhöht. Deshalb wird empfohlen, dass Patienten unter Allopurinoltherapie, sofern möglich, eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin erhalten.

Salicylate und Urikosurika

Oxipurinol, der ebenfalls therapeutisch wirksame Hauptmetabolit von Allopurinol, wird ebenfalls über die Niere ausgeschieden. Substanzen mit urikosurischer Wirkung wie Probenecid oder hohe Salicylatdosen können die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen und somit die therapeutische Wirksamkeit von Allopurinol vermindern.

Phenytoin

Allopurinol kann die Metabolisierung von Phenytoin in der Leber beeinträchtigen; die klinische Bedeutung dieses Befundes ist derzeit nicht bekannt.

Thiaziddiuretika und Ethacrynsäure

Die Allopurinolwirkung kann vermindert werden.

Theophyllin

Über eine Inhibierung des Theophyllin-Stoffwechsels wurde berichtet. Der Wechselwirkungsmechanismus kann dahingehend erklärt werden, dass das Enzym 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.

Ciclosporin

Berichte lassen darauf schließen, dass die Plasmakonzentration von Ciclosporin bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol erhöht sein kann. Die Möglichkeit einer verstärkten Ciclosporin-Toxizität ist daher bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

Didanosin

Bei gesunden Probanden und HIV-Patienten, die Didanosin erhielten, waren bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol (300 mg pro Tag) die C_{max} - und AUC-Werte von Didanosin im Plasma nahezu verdoppelt, während die terminale Halbwertszeit nicht beeinflusst wurde. Daher können bei gleichzeitiger Anwendung mit Allopurinol Dosisreduktionen von Didanosin erforderlich sein.

ACE-Hemmer

Unter einer gleichzeitigen Behandlung von Allopurinol mit ACE-Hemmern kann das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht sein. Insbesondere bei chronischem Nierenversagen können unter gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern vermehrt Hautreaktionen und Blutbildveränderungen auftreten.

Zytostatika

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z.B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe dieser Wirkstoffe. Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Abständen durchzuführen.

Eine verstärkte Knochenmarkssuppression durch Cyclophosphamid und andere zytotoxische Agentien 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 Mechloroethamin (Mustinhydrochlorid)-Behandlung nicht die toxische Reaktion dieser zytotoxischen Agentien zu erhöhen.

Aluminiumhydroxid

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

Antazida

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurde ein Eingriff in den Purin- und Pyrimidin-Aufbau und die Hemmung verschiedener Enzyme nachgewiesen, sodass von einer Anwendung in der Schwangerschaft abzusehen ist.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Verändertes Blutbild wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose, Eosinophilie, Erythroblastopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie.

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

Erkrankungen des Immunsystems

Folgende Überempfindlichkeitsreaktionen können auftreten:

Selten: Vaskulitiden und Gewebsreaktionen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, einschließlich Hepatitis, interstitielle Nephritis und in sehr seltenen Fällen Krampfanfälle

Sehr selten:

- Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich in Form von Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen sowie in Leberfunktionsstörungen (reversible Erhöhung der Transaminase und alkalischen Phosphatase), akuter Cholangitis und Xanthinsteinen äußern können
- anaphylaktische Reaktion
- anaphylaktischer Schock
- nach Absetzen von Allopurinol reversible angioimmunoblastische Lymphadenopathie

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

Eine verzögerte Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anomalen Leberfunktionstests, Syndrom der verschwindenden Gallengänge (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) kann in verschiedenen Kombinationen auftreten. 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 Gichtex sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

Traten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auf, lagen normalerweise auch Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vor, besonders bei letalem Ausgang.

Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, reaktiver Gichtanfall

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Depression

Erkrankungen des Nervensystems

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

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

Augenerkrankungen

Sehr selten: Katarakt, Makuladegeneration, Sehstörung

Herzerkrankungen

Sehr selten: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Sehr selten: Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Angina

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe

Sehr selten: Hämatemesis, Steatorrhö, Stomatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen, reversiblen Anstieg der Leberfunktionswerte bis in extremen Fällen zur Hepatitis (einschließlich Lebernekrosen und granulomatöse Hepatitis) reichen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen (ca. 4%). Diese können jederzeit während der Therapie auftreten und als Pruritus sowie makulopapulös, manchmal schuppenartig oder purpuraähnlich und seltener in exfoliativer Form in Erscheinung treten.

Bei den ersten Anzeichen derartiger Reaktionen ist Gichtex sofort abzusetzen. Nach dem Abklingen leichter Symptome kann die Therapie wieder mit einer niedrigen Dosis (z.B. 50 mg/Tag) aufgenommen werden. Diese Dosis kann bei Bedarf allmählich erhöht werden. Tritt der Hautausschlag erneut auf, ist Allopurinol ganz abzusetzen, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

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

Nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktionen

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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: Schüttelfrost, allgemeines Unwohlsein, Asthenie, Ödeme

Untersuchungen

Häufig: Thyreotropin erhöht

Beim Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T₄ noch auf den TSH-Spiegel (welche 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.

Therapie

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung, besonders in Fällen von Komedikation mit Azathioprin oder Mercaptopurin, kann beim Patienten, zusätzlich zur Verabreichung von Aktivkohle und Natriumphosphat (nur wenn die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurück liegt), Erbrechen ausgelöst oder eine Magenspülung durchgeführt werden.

Extensive Resorption von Allopurinol kann die Xanthinoxidasereaktivität beträchtlich hemmen, was in erster Linie zu keinen Nebenwirkungen führt, außer es beeinflusst gleichzeitig verabreichte Medikamente, insbesondere Azathioprin oder 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: Urikostatika

ATC-Code: M04AA01

Wirkmechanismus

Allopurinol ist ein Urikostatikum und reduziert die Harnsäuresynthese durch Hemmung der Xanthin-Oxidase.

Pharmakodynamische Wirkungen

Durch die Hemmung der Xanthinoxidase wird nicht nur die Ausscheidung, sondern auch der Abbau von Harnsäuredepots aus den Geweben gefördert. Die Purinbiosynthese wird dadurch auf ein normales physiologisches Niveau reduziert.

Das während der Allopurinol-Behandlung vermehrt anfallende Hypoxanthin wird zu Inosinmonophosphat und weiter zu Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanodinmonophosphat (GMP) überführt. Erhöhte AMP- und GMP-Konzentrationen bewirken eine physiologische Rückkopplungshemmung der PRPP-Aminotransferase, des ersten Enzyms der Purinbiosynthese.

Dadurch werden alle Erkrankungen günstig beeinflusst, die im erhöhten Harnsäurespiegel im Serum und/oder Urin ihre Ursache haben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Allopurinol wird nach oraler Gabe gut aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert, die Substanz ist im Plasma nach etwa 30 bis 60 Minuten nachweisbar. Plasmaspitzenwerte von Allopurinol treten nach Einnahme von retardierten Allopurinol-Präparaten nach etwa 2 bis 4 Stunden auf. Die absolute Bioverfügbarkeit von Allopurinol beträgt bis zu 90%.

Verteilung

Weder Allopurinol noch Oxipurinol haben eine hohe Bindungsaffinität für Plasmaproteine. Auf

Grund des Verteilungsvolumens von Allopurinol (1,3 l/kg) kann man auf eine ausgedehnte Gewebsaufnahme schließen.

Bei nierengesunden Patienten wird zu Therapiebeginn der Hauptmetabolit Oxipurinol auf Grund der längeren Halbwertszeit nach und nach kumulieren, bis ein Steady-State nach etwa einer Woche erreicht ist. Am Ende des Dosierungsintervalls steigt die Plasmakonzentration bei nierengesunden Patienten nicht weiter an. Die interindividuelle Variation der Plasmakonzentrationen von Allopurinol als auch Oxipurinol ist sehr hoch.

Biotransformation

Allopurinol wird durch die Xanthinoxidase und Aldehydoxidase schnell (Halbwertszeit kann bis zu 4 bis 6 Stunden betragen) zu Oxipurinol oxidiert, das die Xanthinoxidase ähnlich stark wie Allopurinol inhibiert, aber langsamer an das Enzym gebunden wird. Oxipurinol-Plasmaspitzenwerte werden ca. 5 bis 12 Stunden nach Verabreichung von retardierten Allopurinol-Präparaten erreicht.

Elimination

Die Elimination von Allopurinol erfolgt überwiegend durch Metabolisierung zu Oxipurinol durch die Enzyme Xanthinoxidase und Aldehydoxidase. Allopurinol wird zu ca. 10% unverändert über die Nieren ausgeschieden. Etwa 20% des verabreichten Allopurinols werden mit den Fäzes ausgeschieden. Der aktive Metabolit Oxipurinol wird auch über die Nieren ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Allopurinol kann bei gesunden Patienten bis zu 4 bis 6 Stunden betragen. Bei Oxipurinol ist sie individuell sehr verschieden und kann bei gesunden Personen nach Einnahme von Allopurinol bis zu maximal 49 Stunden betragen. Nierenfunktionseinschränkungen führen zu einer Verlängerung der Oxipurinol-Eliminationshalbwertszeit.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die Ausscheidung des Wirkstoffes wird wahrscheinlich durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion verändert (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In zytogenetischen Studien wurde gezeigt, dass Allopurinol in menschlichen Blutzellen bis zu Konzentrationen von 100 µg/ml und in vivo in Dosierungen bis zu 60 mg täglich über bis zu 40 Monate keine Chromosomenaberrationen induzierte.

Bei Ratten und Mäusen, die bis zu 2 Jahren mit Allopurinol behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf Kanzerogenität gefunden.

In präklinischen Studien ergaben sich Hinweise auf ein teratogenes Potenzial.

Über die Bedeutung dieser Erkenntnisse für den Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Talkum
Povidon
Saccharose
Stearinsäure
Maisstärke

Kapselhülle: Schellack

Gelatine
Erythrosin
Gelborange S (E 110)

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

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung zu 28 und 84 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

16.146

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. September 1977

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Jänner 2013

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.