

Fachinformation

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Allopurinol 100 Heumann

Tabletten mit 100 mg Allopurinol

Allopurinol 300 Heumann

Tabletten mit 300 mg Allopurinol

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Allopurinol 100 Heumann

Eine Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Allopurinol 300 Heumann

Eine Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Allopurinol 100 Heumann

Weißer, runde, bikonvexe Tabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

Allopurinol 300 Heumann

Weißer Oblongtabletten mit zwei Bruchkerben auf jeder Seite.

Die Bruchkerben dienen nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 500 µmol/l (8,5 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
- sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Bei Allopurinol 100 Heumann zusätzlich

Kinder

- sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese
- Harnsäurenephropathie bei Leukämie-Behandlung
- angeborene Enzymmangelkrankheiten wie Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweise oder totale Defekte der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und Adenin-Phosphoribosyl-Transferase-mangel

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Allopurinol 100 Heumann

Dosierung

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten werden täglich 1 bis 3 Tabletten Allopurinol 100 Heumann (entsprechend 100 mg bis 300 mg Allopurinol) eingenommen.

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.

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 6 bis 8 Tabletten Allopurinol 100 Heumann gesteigert werden (entsprechend 600 mg bis 800 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxipurinolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten sollte. Die Dosis sollte über den Tag verteilt verabreicht werden.

Zur besseren Verträglichkeit sollten als Einzeldosis nicht mehr als 3 Tabletten Allopurinol 100 Heumann verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder

Die Tagesdosis beträgt 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, sollte diese Patientengruppe mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis behandelt werden. Ferner ist insbesondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Zur Verminderung eines möglichen Risikos ist deshalb eine Änderung der empfohlenen Dosierung angezeigt. Beim Vorliegen von schweren Nierenfunktionsstörungen sollten höchstens 100 mg Allopurinol/Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag verabreicht werden. Die entsprechende Dosis sollte nur bei ungenügender Wirkung erhöht werden. Der Serum-Oxipurinolspiegel sollte einen Wert von 15,2 µg/ml nicht überschreiten.

Eine Anleitung für die Dosierung bei Niereninsuffizienz gibt folgendes Schema:

Kreatinin-Clearance	Tagesdosis
über 20 ml/min	Standarddosis
10 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg
unter 10 ml/min	100 mg oder größere Intervalle

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei eingeschränkter Leberfunktion wird ein Vorgehen wie bei Niereninsuffizienz angeraten. Zu Beginn der Behandlung sollten zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Allopurinol 300 Heumann

Dosierung

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten wird täglich 1 Tablette Allopurinol 300 Heumann (entsprechend 300 mg Allopurinol) eingenommen.

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.

Alternativ können 100 mg bis 300 mg Allopurinol täglich gegeben werden, wofür auch andere Stärken zur Verfügung stehen.

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 2 Tabletten Allopurinol 300 Heumann gesteigert werden (entsprechend 600 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxipurinolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten sollte. Alternativ kann die Dosis in Einzelfällen bis auf 800 mg Allopurinol gesteigert werden. Die Dosis sollte über den Tag verteilt verabreicht werden.

Zur besseren Verträglichkeit sollte als Einzeldosis nicht mehr als 1 Tablette Allopurinol 300 Heumann verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts ist Allopurinol 300 Heumann für Kinder sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht geeignet (siehe Abschnitt 4.3). Hierfür stehen Stärken mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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

Ältere Patienten

Da spezielle Daten zur Anwendung von Allopurinol bei älteren Patienten nicht vorliegen, sollte diese Patientengruppe mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis behandelt werden. Ferner ist ins-

besondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) nach einer Mahlzeit eingenommen. Bei Überschreiten der Tagesgesamtdosis von 300 mg Allopurinol und beim Auftreten von Magen-Darm-Unverträglichkeiten ist die Dosis über den Tag verteilt zu verabreichen.

Dauer der Anwendung

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.

Zusätzlich für Allopurinol 300 Heumann

- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min
- Kinder

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literaturempfehlungen erübrigt sich unter einem Serum-Harnsäurewert von 506 µmol/l (entspr. 8,5 mg/100 ml) eine medikamentöse Therapie, 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 Ribonucleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag, ist Allopurinol Heumann sofort abzusetzen.

Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS)*, SJS** und TEN***

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf verschiedene Weise äußern, einschließlich makulopapulösem Hautausschlag, Hypersensitivitätssyndrom, auch DRESS (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) sowie lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN]). Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden.

Das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Allopurinol Heumann sofort beendet werden. Der Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines DRESS, eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Allopurinol Heumann darf keine erneute Behandlung mit Allopurinol erfolgen. Corticosteroide können hilfreich bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sein.

*DRESS: Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

**SJS: Stevens-Johnson-Syndrom

***TEN: toxisch epidermale Nekrolyse

HLA-B*5801-Allele

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 den 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 HLA-B*5801 besteht, sollte vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abgewogen werden und er sollte die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert. Wenn 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 der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms (DRESS) 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 Nierenfunktion, Leberfunktion oder vorbestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.2). Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z. B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, sollte die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht erfolgen, da bei dieser Patientengruppe eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann.

Eine chronische Niereninsuffizienz und eine gleichzeitige Anwendung von Diuretika, insbesondere von Thiaziden, 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.

Bei Behandlung der Gichtniere und der Harnsäuresteinen soll die Harnmenge mindestens 2 Liter pro Tag betragen.

Xanthinablagerung

Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin, wie sie 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.

Falls eine Uratnephropathie oder andere pathologische Veränderungen die Nierenfunktion bereits beeinträchtigt haben sollten, so ist die Dosis entsprechend den Nierenfunktionswerten anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Gichtanfälle

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol können durch Mobilisierung größerer Harnsäuredepots akute Gichtanfälle ausgelöst werden. Deshalb ist während der ersten 4 Behandlungswochen die gleichzeitige prophylaktische Analgetika- oder Colchicingabe in Betracht zu ziehen. 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 Antiphlogistika 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.

Allopurinol interagiert mit dem Stoffwechsel zahlreicher Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Allopurinol 100/300 Heumann enthält Natrium

Allopurinol 100/300 Heumann enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

Allopurinol verlangsamt die Elimination von Probenecid.

Probenecid, Benzbromaron, Sulfinpyrazon oder Salicylate in hohen Dosen

Die Ausscheidung von Allopurinol wird durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, beschleunigt und somit die Wirksamkeit von Allopurinol herabgesetzt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist in jedem Einzelfall vom Arzt zu bewerten.

6-Mercaptopurin oder Azathioprin

Wird Allopurinol gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin eingenommen, muss deren Dosis auf 25 % der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da der Metabolismus dieser Wirkstoffe bei Xanthin-oxidase-Hemmung verlangsamt und somit ihre Wirkung verlängert ist.

Ampicillin oder Amoxicillin

Mit dem Auftreten allergischer Reaktionen (Hautausschlägen) auf Ampicillin oder Amoxicillin ist bei gleichzeitiger Allopurinol-Gabe häufiger zu rechnen. Deshalb sollten – wenn möglich – Patienten unter Allopurinol-Therapie andere Antibiotika erhalten.

Captopril

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann, insbesondere bei chronischem Nierenversagen, die Gefahr von Hautreaktionen erhöht werden.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ können in ihrer Wirkung verstärkt werden. Es ist daher eine häufigere Kontrolle der Blutgerinnung erforderlich und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Derivates notwendig.

Chlorpropamid

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums Chlorpropamid durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert werden, was eine Dosisreduktion erforderlich macht.

Theophyllin

Allopurinol hemmt bei hoher Dosierung den Theophyllin-Stoffwechsel. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis sollten deshalb die Theophyllin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

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.

Vidarabin (Adenin-Arabinosid)

Die Plasmahalbwertszeit von Vidarabin kann in Gegenwart von Allopurinol verlängert sein. Deshalb ist bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel besondere Aufmerksamkeit erforderlich, um eventuell vermehrt auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Ciclosporin

Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann unter Allopurinol-Gabe erhöht sein. Die Möglichkeit eines häufigeren Auftretens von Ciclosporin-Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen.

Phenytoin

Allopurinol kann die Metabolisierung von Phenytoin in der Leber beeinträchtigen. Ob diesem Befund eine klinische Bedeutung zukommt, ist bisher nicht bekannt.

Didanosin

Allopurinol kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin dessen Exposition steigern und somit das Potential für Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen erhöhen, da die Xanthinoxidase an der Metabolisierung von Didanosin beteiligt ist. Die Patienten sollten im Hinblick auf Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden.

Aluminiumhydroxid

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

Diuretika

Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid berichtet, die zu erhöhten Serumurat- und Plasmaoxipurinkonzentrationen führt.

Insbesondere bei beeinträchtigter Nierenfunktion wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeit berichtet, wenn Allopurinol mit Diuretika, insbesondere Thiaziden, gegeben wird.

Angiotensin-Converting Enzym (ACE)-Hemmer

Insbesondere bei beeinträchtigter Nierenfunktion wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeit berichtet, wenn Allopurinol mit ACE-Hemmern gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition während des 1. Schwangerschaftstrimesters werden hochauflösende Ultraschalluntersuchungen empfohlen, um eine normale fetale Entwicklung zu bestätigen.

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

Da unter Behandlung mit Allopurinol über Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie berichtet worden ist, sollten Patienten vor dem Führen eines Fahrzeugs, dem Bedienen von Maschinen oder der Teilnahme an gefährlichen Aktivitäten Vorsicht walten lassen, bis sie sich ausreichend sicher sind, dass Allopurinol ihre Leistungsfähigkeit nicht einschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Zu diesem Arzneimittel gibt es keine moderne klinische Dokumentation, die als Grundlage zur Bestimmung der Häufigkeit von Nebenwirkungen verwendet werden kann. Nebenwirkungen können in ihrer Häufigkeit variieren je nach erhaltener Dosierung und auch je nachdem, ob weitere Arzneimittel in Kombination angewendet werden.

Die Häufigkeitskategorien, in die die unten angegebenen Nebenwirkungen eingestuft wurden, sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um die Häufigkeit zu berechnen.

Nebenwirkungen, die durch Beobachtung nach Markteinführung erkannt wurden, wurden als selten oder sehr selten betrachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde 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

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

Das Auftreten von Nebenwirkungen ist häufiger bei Bestehen einer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz, oder bei gleichzeitiger Ampicillin- oder Amoxicillin-Medikation.

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Furunkulose	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose, Eosinophilie, Agranulozytose ¹ , Thrombozytopenie ¹ und aplastische Anämie ¹	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom; DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Milzvergrößerung, abweichenden Leberfunktionswerten und cholestatischer Hepatopathie mit Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrome) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (Lunge, Nieren, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Darm) ²	Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich u. a. in Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen äußern können, Leberfunktionsstörungen (reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatasen), akute Cholangitis und Xanthinsteine; akuter anaphylaktischer Schock; anaphylaktische Reaktion; angioimmunoblastische Lymphadenopathie (nach Absetzen von Allopurinol reversibel)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Diabetes mellitus; Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen				Depression	
Erkrankungen des Nervensystems				Ataxie; periphere Neuritis; Geschmacksabweichung; Koma; Kopfschmerz; Neuropathie; Paralyse; Somnolenz; Parästhesie	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen				Katarakt; Makuladegeneration; Sehstörung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Schwindel	
Herzerkrankungen				Angina Pectoris; Bradykardie	

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen				Hypertonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Angina	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Brechreiz ³ , Diarrhö ³		Hämatemesis; Steatorrhö; Stomatitis; Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten	Gastrointestinale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis ⁴ (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) reichten		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag			Stevens-Johnson-Syndrom (SJS); toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4) ⁵ ; Arzneimittelexanthem; Alopezie; Quincke-Ödem ⁶ ; Angioödem; verfärbtes Haar	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				Muskelschmerzen	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämaturie; Urämie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				Gynäkomastie; Impotenz; Infertilität	Samenerguss im Schlaf
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Allgemeines Unwohlsein; Asthenie; Ödeme; Fieber ⁷	
Untersuchungen	Thyreotropin im Blut erhöht ⁸				

¹ Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie (hier auch im Zusammenhang mit Todesfällen) berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.

- ² **Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden.** Eine Reprovokation sollte bei Patienten mit dem Hypersensitivitätssyndrom und SJS/TEN nicht erfolgen. Zur Behandlung haben sich Corticosteroide bewährt. Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, waren gewöhnlich Vorerkrankungen der Niere oder Leber vorhanden, insbesondere bei tödlichem Ausgang.
- ³ Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten sollte auf gewissenhafte Einnahme nach dem Essen mit genügender Trinkmenge geachtet werden.
- ⁴ Eine hepatische Dysfunktion wurde ohne offensichtlichen Nachweis einer generalisierteren Überempfindlichkeit berichtet.
- ⁵ Von den beobachteten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen am häufigsten (ca. 4 %); sie können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, und zwar mit Hautjucken, in makulopapulöser, manchmal schuppenartiger, manchmal Purpura-ähnlicher und selten exfoliativer Form, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN).
Beim Auftreten derartiger Reaktionen ist Allopurinol Heumann sofort 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. Nach dem Abklingen leichter Erscheinungen kann die Therapie wieder mit einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) aufgenommen werden. Diese Dosis ist bei Bedarf allmählich zu erhöhen. 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 Genotypisierung als systematisches Testverfahren (Screening) vor einer Allopurinolbehandlung ist nicht etabliert. Wenn der Hautausschlag wieder auftritt, sollte das Präparat ganz abgesetzt werden, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe ² und Abschnitt 4.4). 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.
- ⁶ Quincke-Ödeme wurden mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierteren Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.
- ⁷ Fieber wurde mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierteren Überempfindlichkeitsreaktion auf Allopurinol berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“).
- ⁸ 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 g traten bei einem Patienten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Bei einem weiteren Patienten hatte die Einnahme von 22,5 g Allopurinol keine unerwünschten Wirkungen zur Folge. Nach chronischer Einnahme von täglich 200 mg bis 400 mg Allopurinol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.

Bei Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung sind – insbesondere bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin – absorptionsmindernde bzw. eliminationsbeschleunigende Maßnahmen wie reichliche Flüssigkeitszufuhr oder ggf. Hämodialyse angezeigt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika,
ATC-Code: M04AA01

Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol verringern die Harnsäurebildung durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, das bei der Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure eine wichtige Rolle spielt. Infolgedessen werden Harnsäure- und Uratspiegel in den Körperflüssigkeiten und im Urin gesenkt. Zusätzlich zur Hemmung des Purinabbaus kann bei einigen Patienten, die *de novo* Purinbiosynthese durch Hemmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase unterdrückt werden. Daneben beobachtet man eine Reduzierung der häufig gesteigerten Purinbiosynthese auf das normale physiologische Niveau. Das während der Allopurinol-Behandlung vermehrt anfallende Hypoxanthin wird sofort zu Inosinmonophosphat und weiter zu Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) überführt. Erhöhte AMP- und GMP-Konzentrationen bewirken eine physiologische Rückkopplungshemmung der PRPP-Amidotransferase, dem ersten Enzym der Purinbiosynthese. Allopurinol bildet in sehr geringen Mengen (Konzentration in der Leber < 0,0001 mmol/l) ein Ribonucleotid, dessen Konzentration zu gering ist, um pharmakologisch aktiv zu sein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Resorption von Allopurinol aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell; nach oraler Verabreichung ist die Substanz im Plasma nach 30 – 60 Minuten nachweisbar.

Etwa 1 ½ Stunden nach Allopurinol-Einnahme werden Allopurinol-Plasmaspitzenpiegel erreicht, die jedoch schnell abfallen, 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. Eine gastrale Absorption erfolgt nicht, die günstigsten Absorptionsbedingungen liegen im Duodenum und im oberen Jejunum vor. Die Allopurinol-Serum-Maximalwerte betragen bei der therapeutisch üblichen Dosis von 300 mg in Abhängigkeit vom Ausmaß und der Geschwindigkeit der individuellen First-pass-Umwandlung in Oxipurinol zwischen 1,0 µg/ml und 2,6 µg/ml, durchschnittlich 1,8 µg/ml. Die korrespondierenden Oxipurinol-Werte liegen zwischen 5 µg/ml und 11 µg/ml, durchschnittlich bei 8,4 µg/ml.

Unter standardisierten Bedingungen mit Probanden wurden nach Einmalgabe von 300 mg Allopurinol Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,24 µg Oxipurinol/ml gemessen.

24 Stunden nach der einmaligen oralen Gabe von 300 mg Allopurinol betrug die mittlere Konzentration von Oxipurinol im Plasma 3,78 µg/ml.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Oxipurinol tritt bei Einleitung der Therapie eine Kumulation auf. Nach etwa 1 Woche ist ein Gleichgewicht erreicht. Die Plasmakonzentrationen am Ende des Dosierungsintervalls steigen bei nierengesunden Patienten nicht weiter an.

Nach chronischer Verabreichung von 300 mg Allopurinol an Probanden unter standardisierten Bedingungen stellte sich etwa 168 Stunden nach Beginn der Einnahme von 300 mg Allopurinol ein Gleichgewicht des Plasma-Oxipurinolspiegels ein. Die Oxipurinolkonzentration betrug bei den Probanden durchschnittlich 9,98 µg/ml. Die interindividuelle Variation der Plasmakonzentrationen war allerdings hoch.

Das Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,6 l/kg, was auf eine relativ große Aufnahme in das Gewebe schließen lässt. Wenngleich Angaben zu den Gewebekonzentrationen von Allopurinol beim Menschen nicht vorliegen, sind die höchsten Allopurinol- und Oxipurinolkonzentrationen in der

Leber und in der Darmschleimhaut zu erwarten, da in diesen Geweben die Xanthinoxidaseaktivität sehr hoch ist.

Biotransformation und Elimination

Allopurinol wird durch die Xanthinoxidase und Aldehydoxidase schnell (Halbwertszeit ca. 2 Stunden) zu Oxipurinol (Alloxanthin) oxidiert, das ein ähnlich starker Hemmer der Xanthinoxidase ist, aber langsamer an das Enzym gebunden wird.

Weder Allopurinol noch sein Hauptmetabolit Oxipurinol weisen eine ausgeprägte Bindungsaffinität für Plasmaproteine auf. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren, wobei weniger als 10 % des Arzneimittels unverändert ausgeschieden werden. Etwa 20 % des verabreichten Allopurinols werden nach 48 – 72 Stunden in den Faeces gefunden. Oxipurinol wird nach tubulärer Rückresorption unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Oxipurinol ist individuell sehr verschieden. Sie beträgt bei gesunden Personen 18 – 43 Stunden, in Einzelfällen, während einer purinfreien Ernährung, bis zu 70 Stunden. Nierenfunktionseinschränkungen führen zu einer Verlängerung der Oxipurinol-Eliminationshalbwertszeit.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10 – 20 ml/min wurden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum Oxipurinol-Plasmakonzentrationen 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 sind deshalb die entsprechenden Dosierungsempfehlungen (siehe Abschnitt 4.2) zu beachten.

Diese substanzeigene Langzeitwirkung ermöglicht die Einmal-am-Tag-Einnahme von Allopurinol.

Harnsäure kann in der Form von Mikrokristallen oder Kolloiden die Auskristallisation von Calciumoxalat aus übersättigten Lösungen begünstigen (heterogene Keimbildung). Kristallisationshemmer, die die Bildung von Calciumoxalatsteinen hemmen und überwiegend aus sauren Mukopolysacchariden bestehen, werden infolge ihrer Interferenz mit Harnsäure (schon in Konzentrationen von 3 mmol/l) blockiert. Die Senkung der Harnsäureausscheidung durch Allopurinol verhindert in diesen Fällen die Bildung von Calciumoxalatsteinen.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von 100 mg und 300 mg Allopurinol beträgt zwischen 67 % und 90 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In Tierversuchen traten bei einer von drei untersuchten Tierarten (Maus) bei Dosen ab 50 mg/kg Körpergewicht am 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte auf.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blister

4 Jahre

HDPE-Flaschen

4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 100 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister bestehend aus PVC/Al-Folie oder aus PVdC/Al-Folie

Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

Klinikpackung mit 500 (5 x 100) Tabletten

HDPE-Flasche

Mehrpersonenpackung mit 100 Tabletten*

* Zur Anwendung an mehr als einem Patienten.

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 Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Allopurinol 100 Heumann: 6580345.00.00
Allopurinol 300 Heumann: 6580345.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen: 17. Oktober 1997
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 17. Mai 2004

10. Stand der Information

01/2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig