

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten

Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, gewölbte Tablette mit Bruchkerbe.

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, Uratnephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie
- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Für *Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten* zusätzlich:

Kinder

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese
- Harnsäurenephropathie bei 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

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten werden täglich 1 – 3 Tabletten *Allopurinol AbZ 100 mg* (entsprechend 100-300 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.

Allopurinol AbZ Tabletten



In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 6 – 8 Tabletten *Allopurinol AbZ 100 mg* gesteigert werden (entsprechend 600 – 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 AbZ 100 mg* verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder

Die Tagesdosis beträgt 10 mg Allopurinol/ kg KG (bis max. 400 mg/Tag), verteilt auf 3 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 – 20 ml/min	100 – 200 mg
unter 10 ml/min	100 mg oder größere Intervalle

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung (d. h. 2- oder 3-mal/Woche) 300 – 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 AbZ 300 mg Tabletten

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten wird täglich 1 Tablette *Allopurinol AbZ 300 mg* (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 – 300 mg Allopurinol täglich gegeben werden, wofür auch andere Stärken zur Verfügung stehen.

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 2 Tabletten *Allopurinol AbZ 300 mg* 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 AbZ 300 mg* verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Allopurinol AbZ Tabletten



Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts ist *Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten* für Kinder sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht geeignet. Hierfür stehen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung (d. h. 2- oder 3-mal/Woche) 300 – 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 insbesondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Art der Anwendung

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

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung. Zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalat- und Harnsäuresteinen sowie bei primärer Hyperurikämie und Gicht ist in den meisten Fällen eine Dauertherapie erforderlich. Bei sekundärer Hyperurikämie wird eine vorübergehende Behandlung entsprechend der Dauer der erhöhten Harnsäurewerte empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Zusätzlich für Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 500 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 Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag, ist *Allopurinol AbZ Tabletten* 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 epidermale 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 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 darf keine erneute Behandlung mit Allopurinol erfolgen. Kortikosteroide können hilfreich bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sein.

*DRESS: Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

**SJS: Stevens-Johnson-Syndrom

***TEN: Toxisch Epidermale Nekrolyse

Chronisch eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion kann das Risiko im Zusammenhang mit Allopurinol eine Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich SJS/TEN zu entwickeln erhöht sein. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines

Allopurinol AbZ Tabletten



Hypersensitivitätssyndroms (DRESS) oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen (siehe Abschnitt 4.8).

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 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.

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.

Bei Behandlung der Gichtniere und der Harnsäuresteine soll die Harnmenge mindestens 2 Liter/Tag betragen.

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).

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.

Bei großen Harnsäuresteinen im Nierenbecken ist nicht auszuschließen, dass sich Teile der infolge einer Allopurinol-Behandlung aufgelösten Steine im Harnleiter festsetzen können.

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

Erkrankungen der Schilddrüse

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol (5,8 %) in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie wurden erhöhte TSH-Werte (> 5,5 µE/ml) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

Sonstiger Bestandteil: Natrium

Allopurinol AbZ Tabletten enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Allopurinol verlangsamt die Elimination von Probenecid.
- Die Ausscheidung von Allopurinol wird durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, wie Probenecid, Benzbromaron, Sulfinpyrazon oder Salicylaten in hohen Dosen, beschleunigt und somit die Wirksamkeit von *Allopurinol AbZ Tabletten* herabgesetzt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkungen ist in jedem Einzelfall vom Arzt zu bewerten.
- 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 Xanthinoxidase-Hemmung verlangsamt und somit ihre Wirkung verlängert ist.
- 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.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann, insbesondere bei chronischem Nierenversagen, die Gefahr von Hautreaktionen erhöht werden.
- 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.
- Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums Chlorpropamid durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert werden, was eine Dosisreduktion erforderlich macht.
- 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.
- 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.
- Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann unter Allopurinol-Gabe erhöht sein. Die Möglichkeit eines häufigeren Auftretens von Ciclosporin-Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen.
- Allopurinol kann die Metabolisierung von Phenytoin in der Leber beeinträchtigen; ob diesem Befund eine klinische Bedeutung zukommt, ist bisher nicht bekannt.
- Allopurinol kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin dessen Exposition steigern und somit das Potenzial 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.

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 potenzielle 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 Schwangerschaft sollte eine Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftsdrittel erfolgen, 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 Fahren eines Kraftfahrzeuges, 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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

In Einzelfällen wurde über Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie berichtet.

Sehr selten: Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie.

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

Sehr selten wurde eine nach dem Absetzen von Allopurinol reversible angioimmunoblastische Lymphadenopathie beschrieben.

Erkrankungen des Immunsystems

Eine 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). Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

Ferner wurden bisher in Einzelfällen folgende Beobachtungen gemacht: Leberfunktionsstörungen (reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatasen), akute Cholangitis und Xanthinsteine.

Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, waren gewöhnlich Vorerkrankungen der Niere oder Leber vorhanden, insbesondere bei tödlichem Ausgang.

Sehr selten: Anaphylaktische Reaktion. Sehr selten wurde über einen akuten anaphylaktischen Schock berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit und Brechreiz können auftreten. Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten sollte auf gewissenhafte Einnahme nach dem Essen mit genügender Trinkmenge geachtet werden.

Gelegentlich: Diarrhoe

Häufigkeit nicht bekannt: Gastrointestinale Hämorrhagie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde über Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptotischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) reichten, berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Angioödem

Allopurinol AbZ Tabletten



Sehr selten wurden Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Beim Auftreten derartiger Reaktionen ist *Allopurinol AbZ Tabletten* sofort abzusetzen. 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. Wenn der Hautausschlag wieder auftritt, sollte das Präparat ganz abgesetzt werden, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Untersuchungen

Häufig: Thyreotropin im Blut erhöht*

* Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.

Darüber hinaus wurden bisher in Einzelfällen folgende Beobachtungen gemacht

Allgemeines Unwohlsein, Alopezie, Angina, Asthenie, Ataxie, periphere Neuritis, Bradykardie, Diabetes mellitus, Depression, Furunkulose, Geschmacksabweichung, Gynäkomastie, Hämatemesis, Hämaturie, Hyperlipämie, Hypertonie, Impotenz, Infertilität, Katarakt, Koma, Kopfschmerz, Makula-Degeneration, Ödeme, Muskelschmerzen, Neuropathie, Paralyse, Parästhesie, Schwindel, Somnolenz, Sehstörung, Steatorrhoe, Stomatitis, verfärbtes Haar, Urämie.

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, D-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 – 400 mg Allopurinol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die aus Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen. Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung sind – insbesondere bei Comedikation 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 Guanidinmonophosphat (GMP) überführt. Erhöhte AMP- und GMP-Konzentrationen bewirken eine physiologische Rückkopplungshemmung der PRPP-Amidotransferase, dem ersten Enzym der Purinbiosynthese.

Allopurinol AbZ Tabletten

Allopurinol bildet in sehr geringen Mengen (Konzentration in der Leber < 0,0001 mmol/l) ein Ribonukleotid, 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 1½ 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 Dosierungsintervalles 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 wird 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 substanz eigene 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 und 300 mg Allopurinol beträgt zwischen 67 und 90 %.

Allopurinol AbZ Tabletten

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeitanwendung von Allopurinol in Tierversuchen kam es bei hohen Dosierungen zur Ausfällung von Xanthinpräzipitaten, 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 Potenzial.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Poly(O-carboxymethyl)stärke
Natriumsalz
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Gelatine
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Alu-Blisterpackung

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten
Packung mit 30 Tabletten
Packung mit 50 Tabletten
Packung mit 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Allopurinol AbZ Tabletten



8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten
1139.00.00

Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten
1138.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juni 1980
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Mai 2006

10. STAND DER INFORMATION

November 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Allopurinol AbZ Tabletten



ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten

Für Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Untersucher

LAB, Gesellschaft für Pharmakologische Untersuchungen mbH & Co, Neu-Ulm und pharm-analyt Labor Ges. m. b. H., A-Wien und Pharmakin GmbH, Gesellschaft für Pharmakokinetik, Ulm.

Studiendurchführung

Klinik: 24.06.1988 - 12.07.1988

Analytik: Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC)

Studiendesign

12 Probanden (9 männl., 3 weibl.), mittleres Alter 34 Jahre (min. 18 Jahre, max. 48 Jahre), mittleres Körpergewicht 67 kg (min. 55 kg, max. 99 kg), mittlere Körpergröße 173 cm (min. 158 cm, max. 197 cm), randomisiert, single-dose, cross-over; Messzeitraum 72 Stunden (entspr. 4,8 terminalen Halbwertszeiten des aktiven Metaboliten, 48 terminalen Halbwertszeiten des Wirkstoffs), 10 Messzeitpunkte (Allopurinol), 16 Messzeitpunkte (Oxipurinol); Auswaschphase 14 Tage (entspr. 22 terminalen Halbwertszeiten).

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Allopurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette Allopurinol AbZ 100 mg bzw. Referenzpräparat:

	Allopurinol AbZ 100 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	509,6 ± 275,4	633,3 ± 302,3
t _{max} [h]	1,22 ± 0,57	0,88 ± 0,43
AUC [h x ng/ml]	1090,0 ± 557,6	1095,0 ± 425,2

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Allopurinol AbZ Tabletten

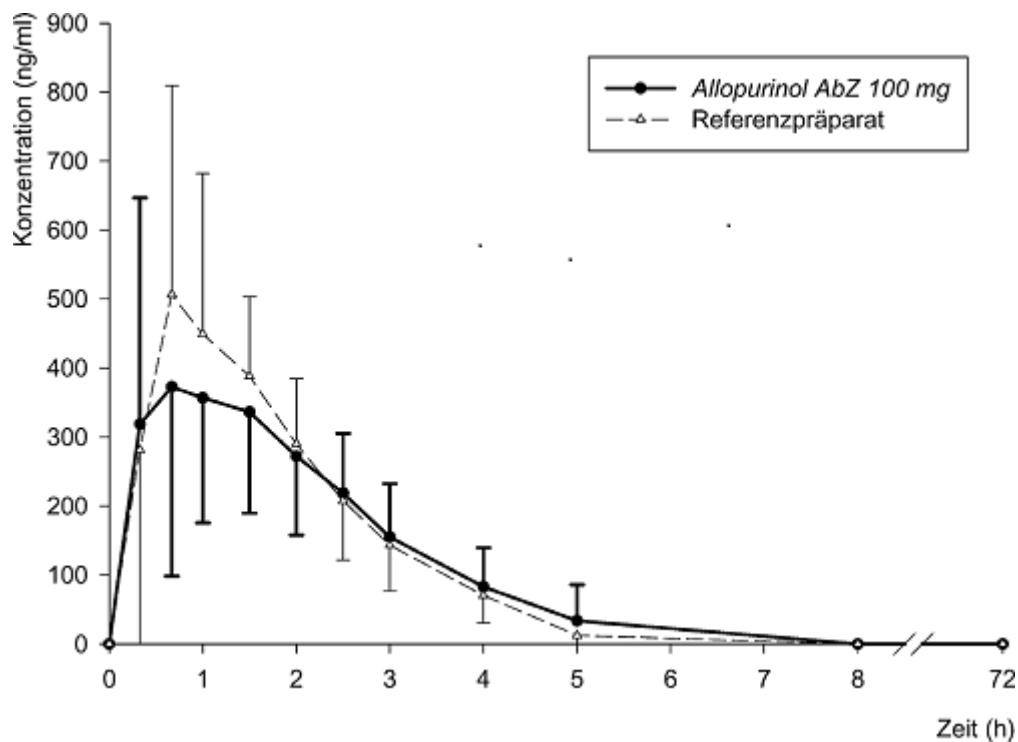


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Allopurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette Allopurinol AbZ 100 mg bzw. Referenzpräparat.

Statistische Bewertung von Allopurinol

AUC

Quotient d. geom. Mittel: 0,97
 90%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,87-1,09

C_{\max}

Quotient d. geom. Mittel: 0,79
 90%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung): 0,61-1,04

t_{\max}

Arithm. Mittelwert Testpräparat: 1,22 h
 Arithm. Mittelwert Referenzpräparat: 0,88 h
 Differenz der arithm. Mittel: 0,34 h

Allopurinol AbZ Tabletten

Pharmakokinetische Parameter von Oxipurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Allopurinol 100 mg* AbZ bzw. Referenzpräparat:

	<i>Allopurinol AbZ 100 mg</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	2104,8 ± 360,6	2165,5 ± 532,7
t_{\max} [h]	4,38 ± 1,72	3,76 ± 1,92
AUC [h x µg/ml]	60,6 ± 13,2	61,3 ± 14,7

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

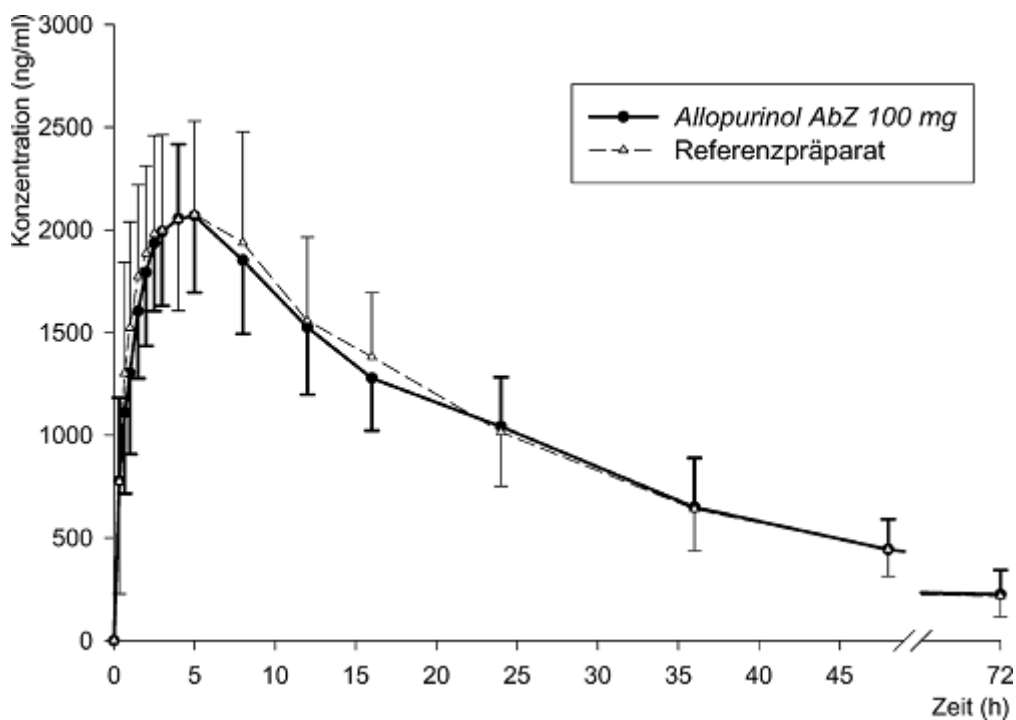


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxipurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Allopurinol AbZ 100 mg* bzw. Referenzpräparat.

Allopurinol AbZ Tabletten

Statistische Bewertung von Oxipurinol

AUC	
Quotient d. geom. Mittel:	0,99
90%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung):	0,95-1,04
C_{\max}	
Quotient d. geom. Mittel:	0,99
90%-Konfidenzintervall (ANOVA, Lognormalverteilung):	0,93-1,05
t_{\max}	
Arithm. Mittelwert Testpräparat:	4,38 h
Arithm. Mittelwert Referenzpräparat:	3,76 h
Differenz der arithm. Mittel:	0,62 h

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Allopurinol AbZ 100 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat: Allopurinol 99,5 %, Oxipurinol 98,9 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen *Referenzpräparat*).

Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten

Für *Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten* wurde im Jahr 1996 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 18 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Allopurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Allopurinol AbZ 300 mg* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Allopurinol AbZ 300 mg</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	2,59 ± 1,14	3,17 ± 1,12
t_{\max} [h]	1,65 ± 0,70	1,35 ± 0,54
AUC [h x µg/ml]	8,61 ± 4,24	10,54 ± 6,81

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Allopurinol AbZ Tabletten

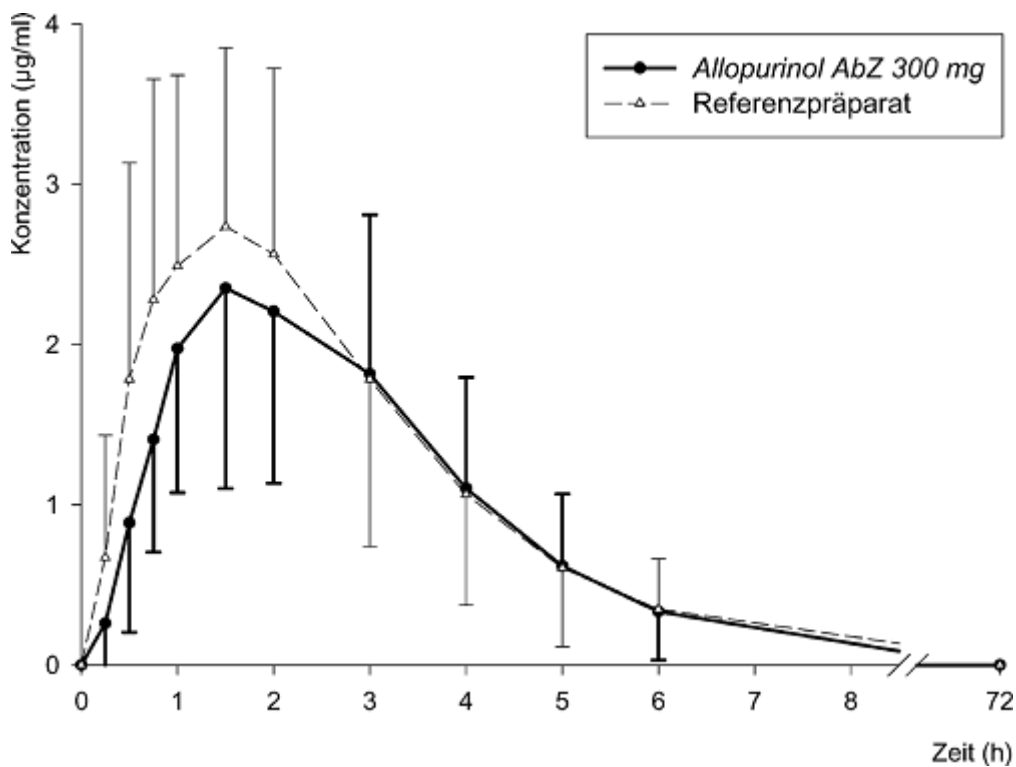


Abb. 3: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Allopurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette Allopurinol AbZ 300 mg bzw. Referenzpräparat.

Pharmakokinetische Parameter von Oxipurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette Allopurinol AbZ 300 mg bzw. Referenzpräparat:

	<u>Allopurinol AbZ 300 mg</u> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	7,19 ± 0,94	7,88 ± 1,27
t_{\max} [h]	4,78 ± 1,00	4,78 ± 1,73
AUC [h x µg/ml]	237,16 ± 49,16	240,04 ± 38,52

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

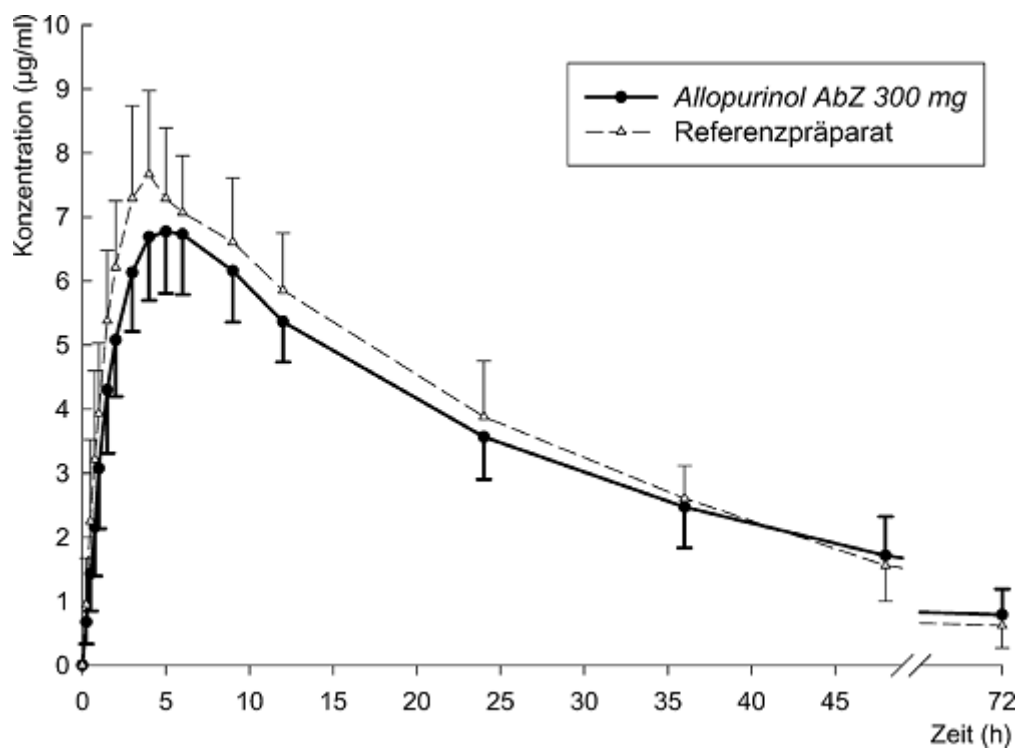


Abb. 4: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxipurinol nach Einmalgabe von 1 Tablette *Allopurinol AbZ 300 mg* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Allopurinol AbZ 300 mg Tabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Allopurinol 81,7 % und für Oxipurinol 98,8% (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten, s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.