Allopurinol Hexal 300 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße bis cremefarbige, bikonvexe, längliche Tabletten mit Bruchrille auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 535 µmol/l (9 mg /100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar, bzw. klinische Komplikationen hyperurikämische Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie.

Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

- sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese.

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

- Urat-Nephropathie während einer Leukämie-Behandlung.
- angeborene Enzymmangelkrankheiten Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweise oder totale Defekte der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und Adenin-Phos-phoribosyl-Transferasemangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, sollte die Behandlung mit einer niedrigen Dosis (z.B. 100 mg Allopurinol pro Tag) begonnen werden und die Dosis sollte nur dann erhöht werden, wenn die Wirkung auf den Serumharnsäurespiegel unzureichend ist. Besondere Vorsicht ist bei eingeschränkter Nierenfunktion geboten (siehe „Dosierung bei Nieren- oder Leberfunktionsstörung“).

Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen:

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

Bei einer Dosierung höher als 300 mg sollte diese geteilt werden, um eine Einzeldosis von 300 mg nicht zu übersteigen. Wenn eine Dosierung (mg/kg) auf Basis des Körpergewichts notwendig ist, sollten 2-10 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von 45 kg und darüber

Die Tagesdosis beträgt 10 mg Allopurinol pro Kilogramm Körpergewicht (bis max. 400 mg/Tag), verteilt auf drei Einzeldosen.

Dosierung bei älteren Patienten (über 65 Jahre)

Da spezielle Daten zur Anwendung von Allopurinol bei älteren Patienten nicht vorliegen, 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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Wegen des hohen Wirkstoffgehalts sind Allopurinol Hexal 300 mg Tabletten nicht geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. In diesem Fall sind möglicherweise andere Allopurinol-Produkte geeignet.
Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben werden (z.B. 2- oder 3-mal pro Woche).
Sollte eine Einzeldosis erforderlich sein, die durch Allopurinol Hexal 300 mg nicht erreicht werden kann (z.B. weniger als 150 mg, also 1/2 Tablette Allopurinol Hexal 300 mg oder höhere Zwischendosierungen), so ist auf Produkte mit einer niedrigeren Stärke (100 mg Allopurinol) zurückzugreifen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.
Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit eingenommen. Bei Überschreiten der Tagesgesamtdosis von 300 mg Allopurinol und beim Auftreten von Magen-Darm-Unverträglichkeiten ist die Dosis über den Tag verteilt zu verabreichen.
Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung. Zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalat- und Harnsäuresteinen sowie bei primärer Hyperurikämie und Gicht ist in den meisten Fällen eine Dauertherapie erforderlich. Bei sekundärer Hyperurikämie wird eine vorübergehende Behandlung entsprechend der Dauer der erhöhten Harnsäurewerte empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Allopurinol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min.
- Kinder mit einem Körpergewicht weniger als 45 kg.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 535 µmol/l (entspr. 9 mg/100 ml) die medikamentöse Behandlung, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen. Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt (z.B. Innereien wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanosin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN

Lebensbedrohliche Hautreaktion wurden berichtet.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulapapulösem Exanthems, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und SJS/TEN auftreten. Diese Reaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für eine Entscheidungsfindung dar.

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung. Allopurinol ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen, wenn solche Reaktionen auftreten.

Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzten verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.

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

HLA-B*5801-Allel

Es hat sich gezeigt, dass das Allel HLA-B*5801 mit dem Risiko für die Entwicklung eines Allopurinol-assoziierten Überempfindlichkeitssyndroms und SJS/TEN in Zusammenhang steht. Die Häufigkeit für das Vorhandensein des Allels HLA-B*5801 variiert sehr stark zwischen den ethnischen Populationen: bis zu 20% in der Han-chinesischen Bevölkerung, ungefähr 12% in der koreanischen Bevölkerung und 1 – 2% der Personen japanischer oder europäischer Herkunft. Die Anwendung von Genotypisierung als screening-Werkzeug für eine Entscheidung über die Behandlung mit Allopurinol ist nicht etabliert. Wenn der Patient bekanntermaßen ein Träger von HLA-B*5801 ist, kann die Anwendung von Allopurinol in Betracht gezogen werden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken übersteigt. Besondere Wachsamkeit für Anzeichen eines Überempfindlichkeitssyndroms oder SJS/TEN ist erforderlich und der Patient ist über die Notwendigkeit des sofortigen Absetzens der Behandlung beim ersten Auftreten solcher Symptome zu informieren.

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sowie bei bestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“). Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z.B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, sollte die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht erfolgen, da bei dieser Patientengruppe eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann.

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

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

Wenn Urat-Nephropathie oder eine andere pathologische Veränderung vorliegt, die bereits eine Nierenfunktionsstörung verursacht hat, muss die Dosierung entsprechend der Nierenfunktionsparameter angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden, weil weitere Anfälle ausgelöst werden können. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol, wie auch mit urikosurisch wirkenden Arzneimitteln, können akute Anfälle von Gichtarthritis ausgelöst werden. Deshalb ist es ratsam, mindestens während der ersten 4 Behandlungswochen gleichzeitig Analgetika oder Colchicin prophylaktisch zu geben. Für die geeignete Dosierung und Vorsichtsmaßnahmen sowie Warnhinweise sollte die Literatur herangezogen werden.

Wenn Patienten unter Allopurinol einen akuten Anfall erleiden, sollte die Behandlung währenddessen mit der gleichen Dosis unter gleichzeitiger Gabe geeigneter Analgetika fortgesetzt werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu 6-Mercaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allopurinol gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin (Immunsuppressivum) eingenommen, muss deren Dosis auf ¼ der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert wird.

Vidarabin (Adenin-Arabinosid)

Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Plasmahalbwertszeit von Vidarabin in Anwesenheit von Allopurinol. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe ist besondere Vorsicht geboten, um vermehrte toxische Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen. Es gibt keinen eindeutigen Beweis, dass Allopurinol die Aktivität anderer zytotoxischer Substanzen erhöht.

Salicylate und Urikosurika

Oxipurinol, der Metabolit von Allopurinol und selbst therapeutisch wirksam, wird über die Niere ausgeschieden ähnlich wie Urat (Salz der Harnsäure). Folglich können Arzneimittel mit urikosurischer Wirksamkeit, wie Probenecid oder Salicylat in hohen Dosen, die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen. Das kann die therapeutische Wirksamkeit von Allopurinol herabsetzen, allerdings muss die Bedeutung im einzelnen Fall beurteilt werden.

Chlorpropamid

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko, dass die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums Chlorpropamid durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert wird, weil Allopurinol und Chlorpropamid, um die Ausscheidung in den Nierentubuli konkurrieren.

Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ

Es gibt wenige Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulanzien vom Cumarin-Typ bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol. Aus diesem Grund müssen alle Patienten unter Antikoagulantientherapie sorgfältig beobachtet werden.

Phenytoin

Allopurinol kann die Oxidation von Phenytoin in der Leber inhibieren, jedoch wurde die klinische Signifikanz bisher nicht belegt.

Theophyllin

Eine Inhibierung des Theophyllin-Stoffwechsels wurde berichtet. Der Wechselwirkungsmechanismus kann dahingehend erklärt werden, dass Xanthinoxidase in der Biotransformation von Theophyllin beim Menschen involviert ist. Der Theophyllin-Plasmaspiegel sollte bei Patienten zu Behandlungsbeginn mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis beobachtet werden.

Ampicillin/Amoxicillin

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

Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Mechloroethamin

Eine verstärkte Knochenmarkssuppression durch Cyclophosphamid und anderen zytotoxischen Agenzien in Gegenwart von Allopurinol wurde bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen (außer Leukämie) berichtet. Jedoch schien Allopurinol in einer gut kontrollierten Studie bei Patienten unter Cyclophosphamid-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Procarbazin- und/oder Mechloroethamin (Mustinhydrochlorid)-Behandlung nicht die toxische Reaktion dieser zytotoxischen Agenzien zu erhöhen.

Cyclosporin

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

Didanosin

Bei gesunden Freiwilligen und HIV-Patienten, die Didanosin erhielten, waren die Plasma Didanosin C_{max}- und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol Behandlung (300 mg täglich) ungefähr verdoppelt, ohne Einfluss auf die terminale Halbwertszeit. Die gleichzeitige Verabreichung dieser beiden Wirkstoffe ist allgemein nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung nicht vermeidbar ist, kann eine Dosisverminderung von Didanosin notwendig sein und der Patient sollte engmaschig überwacht werden.

Captopril

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

Antazida

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Sicherheit der Verabreichung von Allopurinol bei Schwange-

ren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Allopurinol in den Purinstoffwechsel eingreift und das potentielle Risiko für den Menschen unbekannt ist, soll Allopurinol nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.
Im Falle einer unbeabsichtigten Exposition während des ersten Trimesters wird ein hochauflösender Ultraschall zur Bestätigung einer normalen fetalen Entwicklung empfohlen.

Stillzeit

Berichten zufolge gehen Allopurinol und Oxypurinol in geringen Mengen in die Muttermilch über.
Bei Frauen, die 300 mg Allopurinol täglich erhielten, wurden in der Muttermilch Konzentrationen von 1,4 mg/l Allopurinol und 53,7 mg/l Oxipurinol gemessen. Es gibt allerdings keine Daten bezüglich der Auswirkungen von Allopurinol oder seinen Metaboliten auf den Säugling.
Aufgrund der geringen Erfahrungswerte sollte dieser Wirkstoff während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Da während der Einnahme von Allopurinol unerwünschte Wirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Ataxie berichtet wurden, sollten Patienten vorsichtig sein, wenn Sie ein Fahrzeug lenken, eine Maschine bedienen oder gefährliche Aktivitäten ausführen, solange nicht eindeutig klar ist, dass Allopurinol keine negativen Auswirkungen auf diese Aktivitäten hat.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Für dieses Arzneimittel gibt es keine aktuelle klinische Dokumentation, die herangezogen werden kann, um die Häufigkeit der Nebenwirkungen anzugeben. Nebenwirkungen können abhängig von der Dosis und der kombinierten Verabreichung mit anderen Arzneimitteln in ihrer Häufigkeit variieren.
Zu Beginn einer Behandlung können vorübergehend gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit, auftreten. Die Beschwerden lassen sich meist vermeiden durch Einnahme nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit oder durch eine kurzzeitige Dosisreduktion mit anschließender allmählicher Wiedererhöhung.
Gelegentlich kommen Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria oder Hautjucken vor. Sie können zu jedem Zeitpunkt der Allopurinol-Behandlung auftreten und erfordern ein sofortiges Absetzen des Medikamentes.
Zu Beginn einer Allopurinolbehandlung kann es auch zu einem reaktiven Gichtanfall kommen.
Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Allopurinol kommen bei der durchschnittlichen Bevölkerung selten vor und sind meist mild ausgeprägt. Bei Vorliegen einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion ist die Häufigkeit erhöht.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die jeweiligen Häufigkeitsangaben der einzelnen Nebenwirkungen sind Schätzungen, da für die meisten Nebenwirkungen keine geeigneten Daten zur genauen Berechnung vorliegen. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung identifiziert wurden, wurden als seltene oder sehr seltene Ereignisse eingestuft.
Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig	(≥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)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten	Furunkulose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten	Agranulozytose*; aplastische Anämie*, Thrombozytopenie*; verändertes Blutbild wie Leukozytopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie. Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	DRESS Überempfindlichkeitsreaktionen*, die als Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen sowie Leberfunktionsstörung (reversible Erhöhung der Transaminase und alkalischen Phosphotase), akute Cholangitis und Xanthinsteine auftreten können
Selten	Hautreaktionen, die mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgie und/oder Eosinophilie - wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom einhergehen. Vaskulitiden und Gewebereaktionen, die sich auf ver-

	schiedene Weise manifestieren, einschließlich Hepatitis, interstitieller Nephritis und in sehr selten Fällen Krampfanfälle.
Sehr selten	akuter anaphylaktischer Schock; reversible angioimmunoblastische Lymphadenopathie*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr selten	Diabetes mellitus; Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr selten	Ataxie; periphere Neuritis; Veränderung der Geschmacksempfindung; Koma; Kopfschmerzen; Neuropathie; Lähmungen; Schwindel; Somnolenz; Parästhesie
Augenerkrankungen	
Sehr selten	Katarakt; Makuladegeneration; Sehstörungen
Nicht bekannt	Konjunktivitis
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Sehr selten	Vertigo
Herzerkrankungen	
Sehr selten	Bradykardie
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten	Angina
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich	Übelkeit*; Brechreiz*; Durchfall
Sehr selten	wiederkehrende Hämatemesis; Steatorrhö; Stomatitis; veränderter Stuhlgang
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	asymptomatische Anstiege der Leberwerte*
Selten	Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag*
selten	Stevens-Johnson-Syndrom*, toxische epidermale Nekrolyse*
Sehr selten	Alopezie; Haarverfärbungen; Quincke-Ödem*; fixes Arzneimittelexanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr selten	Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Hämaturie; Urämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr selten	Gynäkomastie; erektile Dysfunktion;

	männliche Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr selten	allgemeines Unwohlsein; Asthenie; Ödeme; Fieber*

*) Siehe Abschnitt c

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten wurden eine Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplatische Anämie berichtet, besonders bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion. Daher ist bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.

Erkrankungen des Immunsystems

Eine verzögerte Multi-Organ Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anormalem Leberfunktionstest, Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der interhepatischen Gallengänge) tritt in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können auch betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Myokard, Kolon). Wenn solche Reaktionen auftreten, was zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sein kann, ist Allopurinol Hexal sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

Zur Behandlung von hautbezogenen Überempfindlichkeitsreaktionen können Kortikosteroide hilfreich sein.

Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, traten normalerweise Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen auf, besonders bei fatalem Ausgang.

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Hautreaktionen (ungefähr 4 %). Diese können zu jedem Behandlungszeitpunkt auftreten und sich als Hautjucken, in makulopapulöser, manchmal schuppenartiger, manchmal Purpura-ähnlicher und selten exfoliativer (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse)Form manifestieren.

Beim Auftreten der ersten Anzeichen dieser Reaktion ist Allopurinol Hexal 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 (siehe Erkrankungen des Immunsystems).

In retrospektiven, pharmakogenetischen Fall-Kontroll - Studien bei Patienten Hanchinesischer, japanischer und europäischer Herkunft wurde das HLA-B*5801 Allel als genetischer Risikofaktor für Allopurinol – assoziertes SJS/TEN identifiziert. Bis zu 20-30% der Han- chinesischen, afrikanischen und der indischen Bevölkerung tragen das HLAB*5801 Allel, während 1-2% der Nordeuropäischen, US-europäischen und japanischen Patienten als HLA- B*5801 Träger eingeschätzt werden. Allerdings wurde Genotypisierung als Screening, um über die die Behandlung mit Allopurinol zu entscheiden, nicht eingeführt.

So stellt die klinische Diagnose von SJS/TEN die Entscheidungsgrundlage dar. Wenn so eine Reaktion während der Behandlung auftritt, muss Allopurinol ***sofort und permanent*** abgesetzt werden.

Angioödeme wurden sowohl mit als auch ohne Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

In frühen klinischen Studien wurden Übelkeit und Erbrechen berichtet. Weiterführende Berichte lassen vermuten, dass diese Nebenwirkungen nicht signifikant problematisch sind und durch die Einnahme von Allopurinol nach den Mahlzeiten vermieden werden können.

Leber- und Gallenerkrankungen

Leberfunktionsstörungen wurden ohne offensichtliche Evidenz einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion:

Sehr selten wurden eine Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplatische Anämie berichtet, besonders bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Nieren- und/oder Leberfunktion. Daher ist bei dieser Patientengruppe besondere Vorsicht geboten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 g traten bei einem Patienten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Bei einem weiteren Patienten hatte die Einnahme von 22,5 g Allopurinol keine unerwünschten Wirkungen zur Folge.
Nach chronischer Einnahme von täglich 200 – 400 mg Allopurinol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.
Nach allgemein unterstützenden Maßnahmen kam es zu einer Erholung.

Therapie

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.
Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung, besonders in Fällen bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin, kann dem Patienten beim Erbrechen geholfen werden oder es können Magenspülungen angewendet werden, zusätzlich zur Verabreichung von Aktivkohle und Natriumphosphat (nur wenn die Einnahme nicht länger als eine Stunde zurück liegt).
Extensive Resorption von Allopurinol kann die Xanthinoxidaseaktivität beträchtlich hemmen, was zu keinen Nebenwirkungen führt, außer es beeinflusst gleichzeitig verabreichte Medikamente, insbesondere Azathiprin und/oder 6-Mercaptopurin. In solchen Fällen sollte das Risiko einer verstärkten Wirkung erkannt werden.
Adäquate Hydrierung zur maximalen Diurese stimuliert die Ausscheidung von Allopurinol und seinen Metaboliten. Falls notwendig kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urikostatikum.
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 im Serum 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Allopurinol ist wirksam, wenn es oral verabreicht wird und wird schnell aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Studien wurde Allopurinol im Plasma nach 30 – 60 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit variiert von 67% bis 90%. Etwa 1,5 – 2 Stunden nach oraler Allopurinol-Einnahme wird der Allopurinol-Plasmaspitzenspiegel erreicht, der jedoch schnell abfällt, so dass nach ca. 6 Stunden kaum noch Allopurinol im Plasma nachweisbar ist. Oxipurinol-Plasmaspitzenwerte werden etwa 3-5 Stunden nach der oralen Allopurinol-Einnahme gemessen und halten viel länger an. Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar und daher glaubt man, dass Abweichungen in der Proteinbindung die Clearance nicht signifikant verändern. Das angenommene Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,3 l/kg, was auf eine relativ große Aufnahme in das Gewebe schließen lässt.

Biotransformation und Elimination

Etwa 20% des verabreichten Allopurinols wird mit den Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung von Allopurinol erfolgt hauptsächlich über die metabolische Umwandlung zu Oxipurinol durch Xanthinoxidase und Aldehydoxidase, weniger als 10% des Wirkstoffes werden unverändert im Urin ausgeschieden.
Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 1 – 2 Stunden.
Oxipurinol ist ein weniger potenter Inhibitor der Xanthinoxidase als Allopurinol, aber seine Plasmahalbwertszeit ist weit mehr verlängert. Der geschätzte Bereich liegt beim Menschen zwischen 13 und 30 Stunden. Aus diesem Grund wird die effektive Hemmung der Xanthinoxidase bei einer täglichen Einmalgabe von Allopurinol über 24 Stunden beibehalten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion akkumuliert Oxipurinol allmählich bis ein Steadystate des Plasmaoxipurinolspiegels erreicht ist. Jene Patienten, die täglich 300 mg Allopurinol einnehmen, weisen im Allgemeinen eine Plasmaoxipurionolkonzentration von 5 – 10 mg/Liter auf.
Oxipurinol wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden, hat aber eine lange Eliminationshalbwertszeit, weil es der tubulären Rückresorption unterliegt. Die berichteten Werte für die Eliminationshalbwertzeit liegen im Bereich von 13,6 – 29 Stunden. Die große Diskrepanz dieser Werte kann durch das unterschiedliche Stu-

diendesign und/oder durch individuelle Kreatinin-Clearance der Patienten erklärt werden.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen ist die Allopurinol und Oxipurinol Clearance in hohem Maße herabgesetzt, was zu höheren Plasmawerten während der chronischen Therapie führt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von 10 – 20 ml/min wurden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum eine Oxipurinol-Plasmakonzentration von 30 mg/l gemessen. Das ist in etwa die Konzentration, die nach Gabe von 600 mg Allopurinol/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht wird. Bei Verabreichung von Allopurinol an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist deshalb eine entsprechende Reduktion der Dosis (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) nötig.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die Kinetik des Wirkstoffes wird wahrscheinlich nicht durch etwas anderes als durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion verändert (siehe Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Mäusen unter hohen Dosen ab dem 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte auf. Keine teratogenen Effekte wurden bei Ratten und Hasen beobachtet.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Cellulose (Pulver)
Povidon (K25)
Macrogol 4000
Crospovidon
Magnesiumstearat
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PP/Alu oder PVC/Alu-Blisterpackungen mit 30 und 90 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

16227

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. März 1978 / 5. Jänner 2012.

10. Stand der Information

März 2016.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.