Allostad 300 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weiße, runde und bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchrille
Die Tablette kann in gleiche Hälften 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 hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie

Erwachsene, Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung 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 15 kg und darüber

Die Tagesdosis beträgt bis zu 10 mg Allopurinol pro Kilogramm Körpergewicht (bis max. 400 mg/Tag), verteilt auf drei Einzeldosen. Für niedrige Dosierungen stehen auch Allostad 100mg Tabletten zur Verfügung.

Dosierung bei älteren 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.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Wegen des hohen Wirkstoffgehalts sind Allostad 300 mg Tabletten nicht geeignet für Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion.
Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben werden (z.B. 2- oder 3 - mal pro Woche).

Allgemeine Hinweise bei eingeschränkter Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion ohne Dosisanpassung kann es zu einer Überdosierung kommen, da Allopurinol und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden.
Deshalb ist zur Verminderung eines möglichen Risikos 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 Serumoxipurinolspiegel sollte einen Wert von 15,2 µg/ml nicht überschreiten.
Eine Anleitung für die Dosierung bei Niereninsuffizienz gibt folgendes Schema:

Kreatinin-Clearance	***Tagesdosis***
> 20 ml / min	Standarddosis

10 bis 20 ml / min	100 bis 200 mg
< 10 ml / min	100 mg oder 100 mg jeden zweiten oder dritten Tag

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte eine reduzierte Dosis angewendet werden. Zu Beginn der Behandlung sollten zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.
Art der Anwendung und Dauer 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 gegenüber Allopurinol oder einem der sonstigen Bestandteile.
- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min
- Kinder mit einem Körpergewicht weniger als 15 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.
Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (z.B. Exanthem) muss die Behandlung mit Allostad ***sofort*** abgesetzt werden.
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, Art und Dauer 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.
Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin (die z.B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen sowie bei dem Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können) zu vermeiden, ist zusätzlich zur Verabreichung von Allopurinol auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese zu achten. Darüber hinaus kann eine Alkalisierung des Harns durch Verbesserung der Löslichkeit von Urat/Harnsäure zur vermehrten Ausscheidung dieser Substanzen mit dem Urin beitragen.
Wenn Urat-Nephropathie oder eine andere pathologische Veränderung vorliegt, die bereits eine Nierenfunktionsstörung verursacht hat, muss die Dosierung entsprechend der Nierenfunktionsparameter angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).
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.
Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN):

- Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und SJS/TEN auftreten.
- Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (SJS und TEN) wurde beim Einsatz von Allopurinol berichtet.

- Überempfindlichkeitsreaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für die Entscheidungsfindung dar.
- Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.
- Wenn Symptome oder Anzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen oder SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist Allopurinol zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen.
- Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.
- Wenn der Patient während der Einnahme von Allopurinol ein Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS/TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Allopurinol zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.
- Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide hilfreich sein.

HLA-B*5801-Allel

Es hat sich gezeigt, dass das Allel HLA-B*5801 mit dem Risiko für die Entwicklung eines Allopurinol-assoziierten Überempfindlichkeitssyndrom 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% bei 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 für das sofortige Absetzten der Behandlung beim ersten Auftreten solcher Symptome zu informieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Azathioprin wird zu 6-Merkaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allostad gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin (Immunsuppressivum) eingenommen, muss deren Dosis auf 1/4 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.

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 Chlorproamid, um die Ausscheidung in den Nierentubuli konkurrieren.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

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

Phenytoin

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

Theophyllin

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

Ampicillin /Amoxicillin
Bei Patienten, die gleichzeitig Ampicillin oder Amoxicillin und Allopurinol einnehmen, wurde ein häufigeres Auftreten von Hautausschlägen, verglichen mit Patienten, die nicht beide Medikamente gleichzeitig einnehmen, festgestellt. 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, Mechlorethamin
Eine verstärkte Knochenmarkssuppression durch Cyclophosphamid und anderen zytotoxischen Agenzien in Gegenwart von Allopurinol wurde bei Patienten mit neoplastischen Erkrankungen (außer Leukämien) berichtet. Jedoch schien Allopurinol in einer gut kontrollierten Studie bei Patienten unter Cyclophosphamid-, Doxorubicin-, Bleomycin-, Procarbazin- und /oder Mechloroethamin (Mustinhydrochlorid)-Behandlung nicht die toxische Reaktion dieser zytotoxischen 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 waren die Plasma Didanosin Cmax und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol Behandlung (300mg täglich) ungefähr verdoppelt, ohne Einfluss auf die terminale Halbwertszeit. Daher können, bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol, Dosisverminderungen von Didanosin notwendig sein.
Captopril
Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein, besonders in Fällen von chronischer Niereninsuffizienz.

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.
Stillzeit
Allopurinol und Oxipurinol gehen in geringen Mengen die Muttermilch über. Die Dosen, denen ein Säugling ausgesetzt sein kann, können den therapeutischen Bereich erreichen. Jedoch wurde bei Säuglingen keine Wirkung aufgezeigt. Aufgrund der geringen Erfahrung, sollte dieser Wirkstoff während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

4.8 Nebenwirkungen
Zu Beginn einer Behandlung können gelegentlich vorübergehende gastrointestinale Beschwerden, wie Übelkeit auftreten. Diese Beschwerden lassen sich oft durch Einnahme nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit bzw. Dosisreduktion und anschließende allmähliche Wiedererhöhung vermeiden.
Häufig kommen Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria oder Hautjucken, selten SJS/TEN vor. Sie können zu jedem Zeitpunkt der Allopurinol-Behandlung auftreten und erfordern ein sofortiges Absetzen des Medikaments.
Zu Beginn einer Behandlung mit Allopurinol kann es zu einem reaktiven Gichtanfall kommen.
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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Thrombozytopenie, Agranulozytose, aplastische Anämie, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen. Eine besonders sorgfältige Beobachtung dieser Patientengruppe ist deshalb erforderlich.
Sehr selten: verändertes Blutbild wie Leukozytopenie, Leukozytose, Granulozytose, und Eosinophilie Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA)
Erkrankungen des Immunsystems
Selten: schwere, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen - insbesondere bei Nieren- und/oder

Leberfunktionsstörungen
Sehr selten: anaphylaktischer Schock, angioimmunoplastische Lymphadenopathie
Selten kommt es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol (einschließlich makulapapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und Stevens-Johnson Syndrom / toxische epidermaler Nekrolyse (SJS/TEN)).
Eine verzögerte Multi-Organ Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitits, Lymphadenopathy, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anomalem Leberfunktionstest, Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) tritt in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können auch betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Myokard, Kolon). Es kann aber auch zu Vaskulitiden und Gewebsreaktionen kommen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, z.B. als Hepatitis, interstitielle Nephritis und in sehr seltenen Fällen als Krampfanfälle.
Wenn solche Reaktionen auftreten, was zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sein kann, ist Allopurinol sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.
Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, traten normalerweise Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen auf, besonders bei letalem Ausgang.
Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.
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
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: Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis
Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zu Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) in extremen Fällen reichen können.
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 Form manifestieren.
Beim Auftreten der ersten Anzeichen dieser Reaktion sollte Allostad sofort abgesetzt werden. Sehr selten: Alopezie, Furunkulose, Quincke-Ödem, verfärbtes Haar;
schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): von Stevens- Johnson Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).
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, Impotenz, Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr selten: allgemeines Unwohlsein, Asthenie, Ödeme
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:
Österreich

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

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.
Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung, besonders in Fällen bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Merkaptopurin, 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 Azathioprin oder 6-Mercaptopurin. In solchen Fällen sollte das Risiko einer verstärkten Wirkung erkannt werden.
Maximale Diurese stimuliert die Ausscheidung von Allopurinol und seinen Metaboliten. Falls notwendig kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urikostatikum
ATC-Code: M04AA51
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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allopurinol ist wirksam, wenn es oral verabreicht wird und wird schnell aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Studien wurde Allopurin im Plasma nach 30 - 60 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit variiert von 67 % bis 90 %. Etwa 1,5 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. 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 Steady-state 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 Studiendesign und/oder durch individuelle Keratin-Clearence der Patienten erklärt werden.

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen ist die Allopurinol und Oxipurinol Clearence 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon K25, Croscarmellose-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid, 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 und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC und ALU-Folie zu 30 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–21448

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31. Mai 1996 / 27. Juli 2001.

10. Stand der Information

Oktober 2013

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.