



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
Allopurinol HEXAL® 100, Tabletten
Allopurinol HEXAL® 300, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Allopurinol HEXAL 100
1 Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Allopurinol HEXAL 300
1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Allopurinol HEXAL 100
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe

Allopurinol HEXAL 300
Weiße bis cremeweiße, bikonvexe, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe
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 500 Mikromol/l (8,5 mg/100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar, bzw. klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie
- sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Zusätzlich für Allopurinol HEXAL 100

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

Allopurinol HEXAL 100

Erwachsene

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

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, sollte die Behandlung mit täglich 100 mg Allopurinol begonnen werden. Diese Dosis ist nur bei unzureichend gesenkten Serumharnsäurespiegeln zu erhöhen.

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

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

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder

Die Tagesdosis beträgt 10 mg Allopurinol pro Kilogramm Körpergewicht (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-Oxypurinolspiegel sollte einen Wert von 15,2 Mikrogramm/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 pro 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 HEXAL 300

Erwachsene

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

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, sollte die Behandlung mit täglich 100 mg Allopurinol begonnen werden. Diese Dosis ist nur bei unzureichend gesenkten Serumharnsäurespiegeln zu erhöhen.

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

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 600 mg Allopurinol gesteigert werden (entsprechend 2 Tabletten Allopurinol HEXAL 300). Hierfür ist der Serum-Oxypurinolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 Mikrogramm/ml (100 Mikromol) 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 sollten als Einzeldosis nicht mehr als 300 mg Allopurinol verabreicht werden (entsprechend 1 Tablette Allopurinol HEXAL 300).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehalts ist Allopurinol HEXAL 300 für Kinder sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht geeignet.

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung (d. h. 2- oder 3-mal pro 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.

Dauer der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Zusätzlich für Allopurinol HEXAL 300

- 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 506 Mikromol/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 HEXAL sofort abzusetzen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf verschiedene Weise äußern, einschließlich makulopapulösem Hautausschlag, Hypersensitivitätssyndrom, auch DRESS (Arzneimittel-exanthem 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 HEXAL 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 HEXAL darf keine erneute Behandlung mit Allopurinol HEXAL erfolgen. Kortikosteroide können hilfreich bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sein.

*DRESS: Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen

**SJS: Stevens-Johnson-Syndrom

***TEN: Toxisch Epidermale Nekrolyse

HLA-B*5801-Allele

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen 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 1-2 % 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 abbrechen.

SJS/TEN kann auch bei Patienten auftreten, die negativ für HLA-B*5801 sind, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

Eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion

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

Eine chronische Niereninsuffizienz und eine gleichzeitige Anwendung von Diuretika, insbesondere von Thiaziden, wurden mit einem erhöhten Risiko für durch Allopurinol induzierte SJS/TEN und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen in Zusammenhang gebracht.

Asymptomatische Hyperurikämie

Eine asymptomatische Hyperurikämie an sich wird im Allgemeinen nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol angesehen. Eine Veränderung der Flüssigkeitszufuhr sowie der Ernährung zusammen mit der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache können die Erkrankung korrigieren.

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

Xanthinablagerung

Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin, wie sie z. B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen sowie bei dem Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können, zu vermeiden, ist zusätzlich zur Verabreichung von Allopurinol auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese zu achten. Darüber hinaus kann eine Alkalisierung des Harns durch Verbesserung der Löslichkeit von Urat/Harnsäure zur vermehrten Ausscheidung dieser Substanzen mit dem Urin beitragen.

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

Akute Gichtanfälle

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst



nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol können durch Mobilisierung größerer Harnsäuredepots akute Gichtanfälle ausgelöst werden. Deshalb ist während der ersten 4 Behandlungswochen die gleichzeitige prophylaktische Analgetika- oder Colchicin-Gabe in Betracht zu ziehen. Für die geeignete Dosierung und Vorsichtsmaßnahmen sowie Warnhinweise sollte die Literatur herangezogen werden.

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid
Allopurinol verlangsamt die Elimination von Probenecid.

Probenecid, Benzbromaron, Sulfinpyrazon oder Salicylate in hohen Dosen
Die Ausscheidung von Allopurinol wird durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, beschleunigt und somit die Wirksamkeit von Allopurinol herabgesetzt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist in jedem Fall vom Arzt zu bewerten.

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

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

Therapie andere Antibiotika erhalten.

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

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

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

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

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

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

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

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

Didanosin
Allopurinol kann bei gleichzeitiger Anwendung mit Didanosin dessen Exposition steigern und somit das 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.

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Allopurinol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Allopurinol in den Purinstoffwechsel eingreift und das 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 Exposition während des 1. Schwangerschaftstrimesters werden hochauflösende Ultraschalluntersuchungen empfohlen, um eine normale fetale Entwicklung zu bestätigen.

Stillzeit
Allopurinol und sein Metabolit Oxypurinol 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.



Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Furunkulose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose, Eosinophilie • Agranulozytose^{#1}, Thrombozytopenie^{#1} und aplastische Anämie^{#1}
Erkrankungen des Immunsystems	selten	<ul style="list-style-type: none"> • verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom; DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Milzvergrößerung, abweichenden Leberfunktionswerten und cholestatischer Hepatopathie mit Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrome) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (Lunge, Nieren, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Darm) ^{#2}
	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Überempfindlichkeitsreaktionen, die sich u. a. in Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Gelenkschmerzen äußern können, Leberfunktionsstörungen (reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatasen), akute Cholangitis und Xanthinsteine • akuter anaphylaktischer Schock • angioimmunoblastische Lymphadenopathie (nach Absetzen von Allopurinol reversibel)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Depression
Erkrankungen des Nervensystems	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie • periphere Neuritis • Geschmacksabweichung • Koma • Kopfschmerz • Neuropathie • Paralyse • Somnolenz • Parästhesie
Augenerkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Katarakt • Makula-Degeneration • Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Schwindel
Herzerkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Angina pectoris • Bradykardie
Gefäßerkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Angina
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	gelegentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Übelkeit, Brechreiz^{#3}
	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Hämatemesis • Steatorrhö • Stomatitis • Änderung der Darmentleerungsgewohnheiten
	nicht bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Durchfall^{#3} • gastrointestinale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	selten	<ul style="list-style-type: none"> • Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis^{#4} (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) reichen



Fortsetzung Tabelle Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Hautausschlag
	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), Toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)^{#5} • Arzneimittelexanthem • Alopezie • Quincke-Ödem^{#6} • verfärbtes Haar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Hämaturie • Urämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • Gynäkomastie • Impotenz • Infertilität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	sehr selten	<ul style="list-style-type: none"> • allgemeines Unwohlsein • Asthenie • Ödeme • Fieber^{#7}
Untersuchungen	häufig	<ul style="list-style-type: none"> • Thyreotropin im Blut erhöht^{#8}

^{#1} Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe.

^{#2} Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden. Eine Reprovokation sollte bei Patienten mit dem Hypersensitivitätssyndrom und SJS/TEN nicht erfolgen. Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

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

^{#3} Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten sollte auf gewissenhafte Einnahme nach dem Essen mit genügender Trinkmenge geachtet werden.

^{#4} Eine hepatische Dysfunktion wurde ohne offensichtlichen Nachweis einer generalisierteren Überempfindlichkeit berichtet.

^{#5} Von den beobachteten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen am häufigsten (ca. 4 %); sie können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, und zwar mit Hautjucken, in makulopapulöser, manchmal schuppenartiger, manchmal Purpura-ähnlicher und selten exfoliativer Form, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN).
Beim Auftreten derartiger Reaktionen ist Allopurinol HEXAL sofort abzusetzen. Das höchste Risiko für SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen besteht in den ersten Behandlungswochen. Die besten Ergebnisse bei der Behandlung solcher Reaktionen werden durch eine frühe Diagnose und ein sofortiges Absetzen des vermuteten Arzneimittels erzielt.
Nach dem Abklingen leichter Erscheinungen kann die Therapie wieder mit einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) aufgenommen werden. Diese Dosis ist bei Bedarf allmählich zu erhöhen.

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Genotypisierung als systematisches Testverfahren (Screening) vor einer Allopurinolbehandlung ist nicht etabliert. Wenn der Hautausschlag wieder auftritt, sollte das Präparat ganz abgesetzt werden, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe ^{#2} und Abschnitt 4.4). Wenn SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, sollte Allopurinol aufgrund der Möglichkeit einer schweren oder sogar tödlichen Reaktion NICHT erneut eingeleitet werden. Die klinische Diagnose von SJS/TEN oder einer anderen schweren Überempfindlichkeitsreaktion bleiben die Basis der Entscheidungsfindung.

^{#6} Quincke-Ödeme wurden mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierteren Überempfindlichkeitsreaktion berichtet.

^{#7} Fieber wurde mit und ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierteren Überempfindlichkeitsreaktion auf Allopurinol berichtet (siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“).

^{#8} Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.

4.8 Nebenwirkungen

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

Die Häufigkeitskategorien, in die die in der Tabelle auf Seite 4 und 5 angegebenen

Nebenwirkungen eingestuft wurden, sind Schätzungen. Für die meisten Nebenwirkungen sind nicht ausreichend Daten verfügbar, um die Häufigkeit zu berechnen. Nebenwirkungen, die durch Beobachtung nach Markteinführung erkannt wurden, wurden als selten oder sehr selten betrachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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



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

Siehe Tabelle Seite 4 und 5.

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 Intoxikationsscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatikum
ATC-Code: M04 AA01

Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxypurinol verringern die Harnsäurebildung durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, das bei der Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure eine wichtige Rolle spielt. Infolgedessen werden Harnsäure- und Uratspiegel in den Körperflüssigkeiten und im Urin gesenkt.

Zusätzlich zur Hemmung des Purinabbaus kann bei einigen Patienten, die de novo-Purinbiosynthese durch Hemmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase unterdrückt werden.

Daneben beobachtet man eine Reduzierung der häufig gesteigerten Purinbiosynthese auf das normale physiologische Niveau. Das während der Allopurinol-Behandlung vermehrt anfallende Hypoxanthin wird sofort zu Inosinmonophosphat und weiter zu Adenosinmonophosphat (AMP) und Guanosinmonophosphat (GMP) überführt. Erhöhte AMP- und GMP-Konzentrationen bewirken eine physiologische Rückkopplungshemmung der PRPP-Amidotransferase, dem ersten Enzym der Purinbiosynthese.

Allopurinol bildet in sehr geringen Mengen (Konzentration in der Leber < 0,0001 mmol/l) ein 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. Oxypurinol-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 Oxypurinol zwischen 1,0 Mikrogramm/ml und 2,6 Mikrogramm/ml, durchschnittlich 1,8 Mikrogramm/ml. Die korrespondierenden Oxypurinol-Werte liegen zwischen 5 Mikrogramm/ml und 11 Mikrogramm/ml, durchschnittlich bei 8,4 Mikrogramm/ml.

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

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

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Oxypurinol 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 Plasmaoxypurinolspiegels ein. Die Oxypurinolkonzentration betrug bei den Probanden durchschnittlich 9,98 Mikrogramm/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 Oxypurinolkonzentrationen 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 Oxypurinol (Alloxanthin) oxidiert, das ein ähnlich starker Hemmer der Xanthinoxidase ist, aber langsamer an das Enzym gebunden wird.

Weder Allopurinol noch sein Hauptmetabolit Oxypurinol 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. Oxypurinol wird nach tubulärer Rückresorption unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Oxypurinol 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 Oxypurinol-Eliminationshalbwertszeit.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10-20 ml/min wurden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum Oxypurinol-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 mg und 300 mg Allopurinol beträgt zwischen 67 % und 90 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Cellulosepulver
- Crospovidon
- Macrogol 4000
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Povidon K 25
- Talkum

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 Lagerungshinweise erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Allopurinol HEXAL 100
Alu/PVC- oder Alu/PP-Blisterpackungen mit 50 und 100 Tabletten

Allopurinol HEXAL 300
Alu/PVC- oder Alu/PP-Blisterpackungen mit 20, 50 und 100 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 ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Allopurinol HEXAL 100
8793.00.00

Allopurinol HEXAL 300
8793.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
17. April 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 22. April 2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

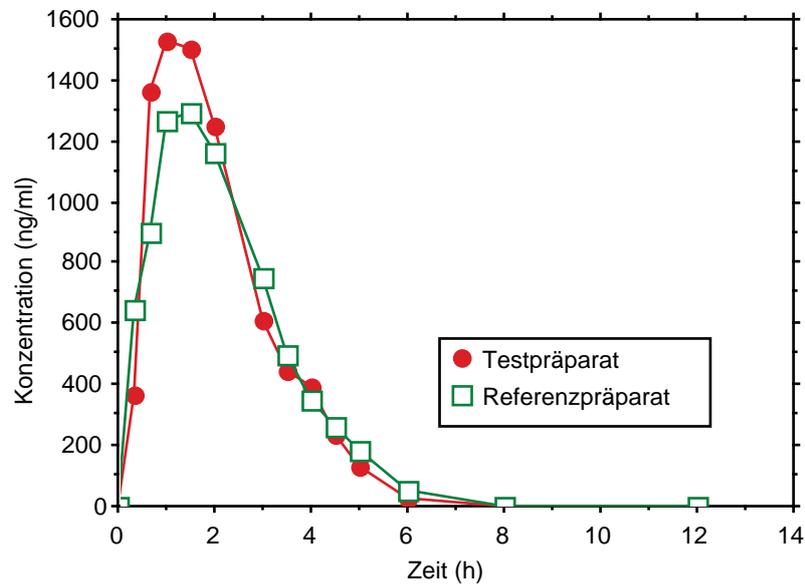
Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von Allopurinol HEXAL® 300 Filmtabletten

Eine im Jahr 1989 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie (randomisiert, cross-over) an 12 männlichen Probanden ergab nach einmaliger Gabe im Vergleich zum Referenzpräparat:

Allopurinol	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [µg/ml] maximale Serumkonzentration	1,93 ± 0,72	1,86 ± 0,46
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration	1,28 ± 0,95	1,37 ± 0,94
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	3,96 ± 1,18	3,76 ± 0,91
AUC_{0-∞} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	4,28 ± 1,19	4,17 ± 0,97

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Serumspiegelverläufe von Allopurinol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



**Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von
Allopurinol HEXAL® 300 Filmtabletten**

Oxypurinol	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [µg/ml] maximale Serumkonzentration	6,03 ± 1,35	6,29 ± 0,89
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration	5,46 ± 2,56	4,58 ± 0,82
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	193,2 ± 61,7	190,1 ± 39,1
AUC_{0-∞} [ng/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	224,2 ± 82,4	219,6 ± 53,9

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Serumspiegelverläufe von Oxypurinol im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

