

Fachinformation

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Allopurinol Heumann 100 mg Tabletten

Allopurinol Heumann 300 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Allopurinol Heumann 100 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 29,00 mg Lactose (als Monohydrat).

Allopurinol Heumann 300 mg Tabletten

Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 85,60 mg Lactose (als Monohydrat) und 1,50 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Allopurinol Heumann 100 mg Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, flache abgeschrägte, runde Tabletten, auf der einen Seite der Tablette mit der Prägung „0“ und „21“ links und rechts einer Bruchkerbe und „100“ auf der anderen Seite; Durchmesser: etwa 7,60 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Allopurinol Heumann 300 mg Tabletten

Pfirsichfarbene, flache abgeschrägte, runde Tabletten, auf der einen Seite der Tablette mit der Prägung „300“ und „020“ links und rechts einer Bruchkerbe und glatt auf der anderen Seite; Durchmesser: etwa 11,00 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Allopurinol Heumann wird angewendet zur Verringerung der Urat-/Harnsäurebildung bei Erkrankungen, bei denen bereits Ablagerungen von Urat/Harnsäure vorliegen (z. B. Gichtarthritis, Hauttophi, Nephrolithiasis), oder bei denen ein vorhersagbares klinisches Risiko hierfür besteht (z. B. Behandlung von malignen Erkrankungen, die zu einer akuten Harnsäurenephropathie führen können).

Die wichtigsten Erkrankungen, die zur Ablagerung von Urat/Harnsäure führen können, sind:

- idiopathische Gicht
- Harnsäuresteine
- akute Harnsäurenephropathie
- neoplastische Erkrankungen und myeloproliferative Erkrankungen mit hohem Zellumsatz, bei denen hohe Uratkonzentrationen entweder spontan oder nach Zytostatikabehandlung auftreten
- bestimmte Enzymdefekte, die zu einer Überproduktion von Urat führen, beispielsweise der:
 - Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase, einschließlich Lesch-Nyhan-Syndrom
 - Glucose-6-Phosphatase, einschließlich Glykogenspeicherkrankheit
 - Phosphoribosylpyrophosphat-Synthetase
 - Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase
 - Adenin-Phosphoribosyltransferase

Allopurinol Heumann wird angewendet zur Behandlung von 2,8-Dihydroxyadenin (2,8-DHA)-Nierensteinen, die durch eine verminderte Aktivität der Adenin-Phosphoribosyltransferase bedingt sind.

Allopurinol Heumann wird angewendet zur Behandlung von wiederholt auftretenden Calcium-Oxalat-Nierensteinen bei Hyperurikosurie, bei denen Flüssigkeitszufuhr, diätetische und ähnliche Maßnahmen versagt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu vermindern, sollte Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert werden, z. B. 100 mg/Tag, und die Dosis sollte nur erhöht werden, wenn die Wirkung auf den Serum-Harnsäurespiegel unzureichend ist.

Folgende Dosierungsschemata werden empfohlen:

100 mg bis 200 mg täglich bei leichten Beschwerden

300 mg bis 600 mg täglich bei mittelstarken Beschwerden

700 mg bis 900 mg täglich bei starken Beschwerden

Dosen von mehr als 300 mg sollten in aufgeteilten Dosen eingenommen werden, wobei eine Einzeldosis zu keiner Zeit 300 mg überschreiten soll. Wenn eine Dosierung auf Basis des Körpergewichts (mg/kg) erforderlich ist, sollten 2 – 10 mg/kg Körpergewicht/Tag angewendet werden.

Die Tabletten sollten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Hinweis zur Überwachung

Die Dosierung ist durch Überwachung der Uratkonzentration im Serum und der Urat-/Harnsäurespiegel im Urin in angemessenen zeitlichen Abständen anzupassen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Da keine spezifischen Daten vorliegen, sollte die niedrigste Dosis angewendet werden, die zu einer zufriedenstellenden Uratreduktion führt. Besonders zu beachten sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Allopurinol und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Retention des Wirkstoffs und/oder seinen Metaboliten mit einer daraus resultierenden Verlängerung der Plasmahalbwertszeit führen. Bei schwerer Niereninsuffizienz kann es ratsam sein, weniger als 100 mg pro Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag anzuwenden.

Wenn eine Möglichkeit zur Überwachung der Oxipurinolkonzentrationen im Plasma besteht, sollte die Dosis so angepasst werden, dass die Oxipurinolkonzentrationen im Plasma 100 µmol/l (15,2 mg/l) nicht überschreiten.

Allopurinol und seine Metaboliten werden durch Dialyse entfernt. Wenn zwei- bis dreimal pro Woche eine Dialyse erforderlich ist, ist ein alternatives Dosierungsschema in Betracht zu ziehen, bei dem 300 mg – 400 mg Allopurinol unmittelbar nach jeder Dialyse angewendet werden und zwischen den Dialyseterminen keine Einnahme erfolgt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Während der ersten Zeit der Behandlung werden regelmäßige Leberfunktionstests empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren: 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht/Tag bis maximal 400 mg/Tag. Eine Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist selten indiziert, ausgenommen bei malignen Erkrankungen (insbesondere Leukämie) und bei bestimmten Enzymmangelkrankheiten wie dem Lesch-Nyhan-Syndrom.

Art der Anwendung

Allopurinol Heumann ist zum Einnehmen bestimmt.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin ist zu vermeiden, da es Berichte über Todesfälle gegeben hat (siehe Abschnitt 4.5).

Behandlung von Erkrankungen mit einem hohen Uratumsatz, z. B. Neoplasie, Lesch-Nyhan-Syndrom
Vor Einleiten einer Zytostatikatherapie wird empfohlen, eine bestehende Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit Allopurinol Heumann zu beheben. Es ist wichtig, auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten, um eine optimale Diurese aufrechtzuerhalten; eine Alkalisierung des Urins

wird empfohlen, um die Löslichkeit von Urat/Harnsäure zu erhöhen. Die Dosierung von Allopurinol ist am unteren Ende des empfohlenen Dosierungsschemas anzusetzen.

Wenn eine Urat-Nephropathie oder eine andere pathologische Veränderung die Nierenfunktion beeinträchtigt hat, sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 „Eingeschränkte Nierenfunktion“ zu beachten.

Diese Schritte können das Risiko von Xanthin- und/oder Oxipurinolablagerungen reduzieren, die die klinische Situation komplizieren. Siehe auch Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8.

Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können sich auf verschiedene Weise manifestieren, einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch DRESS genannt) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN). Diese Reaktionen sind klinische Diagnosen, und ihre klinischen Erscheinungsbilder stellen die Grundlage für die Entscheidungsfindung dar. Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten, ist Allopurinol sofort abzusetzen. Bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN darf keine erneute Gabe erfolgen. Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Corticosteroide von Nutzen sein (siehe Abschnitt 4.8).

HLA-B*5801-Allel

Es wurde gezeigt, dass das HLA-B*5801-Allel mit dem Risiko in Verbindung steht, ein Allopurinol-assoziiertes Hypersensitivitätssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, 8 bis 15 % bei den Thai, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung. Ein Screening auf HLA-B*5801 sollte vor Beginn der Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannt hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenerkrankung 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 von HLA-B*5801 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 oder SJS/TEN erforderlich, und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

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

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist die Dosis zu reduzieren. Bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z. B. mit Diuretika oder ACE-Hemmern behandelt werden, kann eine gleichzeitige Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen; deshalb sollte die Anwendung von Allopurinol bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht erfolgen.

Eine chronische Niereninsuffizienz und die gleichzeitige Anwendung von Diuretika, insbesondere Thiaziden, ist mit einem erhöhten Risiko für durch Allopurinol induzierte SJS/TEN und andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen assoziiert.

Asymptomatische Hyperurikämie

Eine asymptomatische Hyperurikämie an sich gilt im Allgemeinen nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol Heumann. Eine Änderung der Trink- und Ernährungsgewohnheiten zusammen mit einer Behandlung der primären Ursache können den Zustand verbessern.

Akute Gichtattacken

Bei Vorliegen von akuten Gichtattacken sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach dem vollständigen Abklingen begonnen werden, da sonst weitere Anfälle ausgelöst werden können.

Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol Heumann kann eine akute Gichtattacke ausgelöst werden. Daher ist es ratsam, mindestens einen Monat lang prophylaktisch ein geeignetes entzündungshemmendes Arzneimittel oder Colchicin anzuwenden. Die entsprechenden Dosierungsanweisungen, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise sind der Fachliteratur zu entnehmen.

Bei Auftreten einer akuten Gichtattacke während der Behandlung mit Allopurinol sollte die Behandlung in der gleichen Dosierung fortgeführt und die akute Attacke mit einem geeigneten entzündungshemmenden Arzneimittel behandelt werden.

Xanthinablagerung

Bei Erkrankungen mit stark erhöhter Uratbildung (z. B. bei malignen Erkrankungen und deren Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom) kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen so weit ansteigen, dass im Harntrakt Konkreme gebildet werden. Das Risiko kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr, zur Erreichung einer optimalen Urinverdünnung, vermindert werden.

Festsetzen von Harnsäure-Nierensteinen

Eine geeignete Therapie mit Allopurinol Heumann führt zur Auflösung von großen Harnsäuresteinen im Nierenbecken; dadurch besteht eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass sich Teile der aufgelösten Steine im Harnleiter festsetzen.

Erkrankungen der Schilddrüse

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

Allopurinol Heumann enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Allopurinol Heumann nicht einnehmen.

Zusätzlich für Allopurinol Heumann 300 mg

Allopurinol Heumann 300 mg enthält Gelborange S (E 110)

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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, einem Xanthinoxidase-Inhibitor, gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin verabreicht, wird durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert. Die Serumkonzentration von 6-Mercaptopurin bzw. Azathioprin kann toxische Werte erreichen und zu einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression führen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Allopurinol angewendet werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin zu vermeiden. Falls eine Komedikation mit 6-Mercaptopurin oder

Azathioprin aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die 6-Mercaptopurin- bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der üblichen Dosis gesenkt werden und eine häufige hämatologische Überwachung sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen oder Symptome von Knochenmarksuppression (unerklärliche Blutergüsse oder Blutungen, Halsschmerzen, Fieber) zu melden.

Vidarabin

Es gibt Hinweise darauf, dass die Plasmahalbwertszeit von Vidarabin in Gegenwart von Allopurinol verlängert ist. Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe ist besondere Vorsicht geboten, um vermehrt auftretende toxische Wirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Salicylate und Urikosurika

Oxipurinol, der ebenfalls therapeutisch wirksame Metabolit von Allopurinol, wird ähnlich wie Urat über die Niere ausgeschieden. Wirkstoffe mit urikosurischer Wirkung wie Probenecid oder hoch dosiertes Salicylat können daher die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen. Hierdurch kann die therapeutische Wirksamkeit von Allopurinol herabgesetzt sein. Die Bedeutung dieser Wechselwirkung muss jedoch in jedem Einzelfall bewertet werden.

Chlorpropamid

Wird bei verminderter Nierenfunktion Allopurinol zusammen mit Chlorpropamid angewendet, besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verlängerung der hypoglykämischen Wirkung, da Allopurinol und Chlorpropamid in den Nierentubuli um die Ausscheidung konkurrieren können.

Cumarin-Antikoagulantien

Es gibt seltene Berichte über eine verstärkte Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien vom Cumarin-Typ bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol. Deshalb müssen alle Patienten unter Antikoagulantientherapie engmaschig überwacht werden.

Phenytoin

Allopurinol kann die Oxidation von Phenytoin in der Leber hemmen, aber eine klinische Bedeutung ist nicht erwiesen.

Theophyllin

Es wurde über eine Hemmung des Theophyllin-Stoffwechsels berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung kann dadurch erklärt werden, dass Xanthinoxidase beim Menschen an der Biotransformation von Theophyllin beteiligt ist. Die Theophyllinkonzentration ist zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol oder bei einer Erhöhung der Dosis zu überwachen.

Ampicillin/Amoxicillin

Bei Patienten, die gleichzeitig Ampicillin oder Amoxicillin und Allopurinol einnehmen, wurde ein häufigeres Auftreten von Hautausschlägen berichtet als bei Patienten, die nicht beide Wirkstoffe gleichzeitig anwenden. Die Ursache für diesen berichteten Zusammenhang ist nicht bekannt. Es wird jedoch empfohlen, dass Patienten unter Allopurinoltherapie nach Möglichkeit eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin erhalten.

Zytostatika

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

Ciclosporin

Berichten zufolge kann die Plasmakonzentration von Ciclosporin bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol erhöht sein. Bei gleichzeitiger Gabe der beiden Wirkstoffe ist die Möglichkeit einer erhöhten Ciclosporin-Toxizität zu berücksichtigen.

Didanosin

Bei gesunden Freiwilligen und HIV-Patienten, die Didanosin erhielten, waren die $C_{\max}$ und AUC von Didanosin im Plasma bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol (300 mg täglich) etwa verdoppelt; ein Einfluss auf die terminale Halbwertszeit wurde nicht festgestellt. Daher kann bei Anwendung zusammen mit Allopurinol eine Dosisreduktion von Didanosin notwendig sein.

Diuretika

Es wurde über eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid berichtet, die zu erhöhten Uratspiegeln im Serum und zu erhöhten Oxipurinolspiegeln im Plasma führt. Bei gleichzeitiger Gabe von Diuretika, insbesondere Thiaziden, und Allopurinol wurde vor allem bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeit berichtet.

Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer

Bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Hemmern und Allopurinol wurde vor allem bei Vorliegen von Nierenfunktionsstörungen ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeit berichtet.

Aluminiumhydroxid

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten zur Sicherheit von Allopurinol bei Schwangeren vor, obwohl die Anwendung seit vielen Jahren ohne erkennbare Folgen weit verbreitet ist (Abschnitt 5.3).

Allopurinol Heumann sollte während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es keine sicherere Alternative gibt, und wenn die Erkrankung selbst Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind mit sich bringt.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Konzentrationen von 1,4 mg/Liter Allopurinol und 53,7 mg/Liter Oxipurinol wurden in der Muttermilch einer Frau nachgewiesen, die 300 mg/Tag Allopurinol einnahm. Es liegen keine hinreichenden Informationen über die Auswirkungen von Allopurinol bei Neugeborenen/Säuglingen vor.

Allopurinol Heumann sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Allopurinol Heumann hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Während der Einnahme von Allopurinol wurden Nebenwirkungen wie Somnolenz, Schwindel und Ataxie berichtet. Patienten sollten daher in Bezug auf das Führen von Fahrzeugen, das Bedienen von Maschinen und die Teilnahme an gefährlichen Aktivitäten vorsichtig sein, bis sie sich ausreichend sicher sind, dass Allopurinol ihre diesbezüglichen Fähigkeiten nicht einschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Für dieses Arzneimittel liegen keine neueren klinischen Daten vor, die zur Ermittlung der Häufigkeit von Nebenwirkungen herangezogen werden können. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit von der angewendeten Dosis und der Kombination mit anderen Arzneimitteln schwanken.

Die nachstehend angegebenen Häufigkeiten der einzelnen Nebenwirkungen sind Schätzwerte. Für die meisten Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Inzidenz vor. Nebenwirkungen, die in der Anwendungsbeobachtung nach Markteinführung identifiziert wurden, wurden als selten oder sehr selten eingestuft. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten	< 1/10 000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Nebenwirkungen durch Allopurinol treten bei den behandelten Patienten insgesamt selten auf und sind meist von geringer Intensität. Bei Vorliegen einer Nieren- und/oder Lebererkrankung sind Nebenwirkungen häufiger.

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Agranulozytose ¹ Aplastische Anämie ¹ Thrombozytopenie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit ²
	Sehr selten	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom ³ Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Diabetes mellitus Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Koma Paralyse Ataxie Periphere Neuropathie Parästhesie Somnolenz Kopfschmerzen Dysgeusie
	Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	Sehr selten	Katarakte Sehstörung Makulopathie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Schwindel
Herzerkrankungen	Sehr selten	Angina Pectoris Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen ⁴ Übelkeit ⁴ Diarrhö
	Sehr selten	Hämatemesis Steatorrhoe Stomatitis Änderung der Stuhlgewohnheiten
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Anormaler Leberfunktionstest ⁵
	Selten	Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöse Hepatitis) ⁵
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom/toxisch epidermale Nekrolyse ⁶
	Sehr selten	Angioödem ⁷ Arzneimittelerthem Alopezie Veränderung der Haarfarbe
	Nicht bekannt	Lichenoide Arzneimittelreaktionen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Hämaturie Azotämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Männliche Infertilität Erektile Dysfunktion Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Ödeme Unwohlsein Asthenie Pyrexie ⁸
Untersuchungen	Häufig	Thyreotropin im Blut erhöht ⁹

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. Eine verzögert auftretende, mehrere Organe betreffende Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anormalen Leberfunktionswerten und dem Syndrom der verschwindenden Gallengänge (vanishing bile duct syndrome) (Zerstörung und Verschwinden der Gallengänge in der Leber) trat in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe (z. B. Leber, Lunge, Nieren, Pankreas, Myokard und Dickdarm) können ebenfalls betroffen sein. Solche Reaktionen können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten; in diesem Fall ist Allopurinol sofort und dauerhaft abzusetzen. Bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN darf keine erneute Gabe erfolgen. Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Corticosteroide von Nutzen sein. Beim

- Auftreten von generalisierten Überempfindlichkeitsreaktionen lag in der Regel eine eingeschränkte Nieren- und/oder Leberfunktion vor, insbesondere in Fällen mit letalem Ausgang.
3. Ein angioimmunoplastisches T-Zell-Lymphom wurde sehr selten nach der Biopsie einer generalisierten Lymphadenopathie beschrieben. Nach Absetzen von Allopurinol scheint es reversibel zu sein.
 4. In frühen klinischen Studien wurden Übelkeit und Erbrechen berichtet. Weitere Berichte weisen darauf hin, dass diese Reaktion kein wesentliches Problem darstellt und durch die Einnahme von Allopurinol nach den Mahlzeiten vermieden werden kann.
 5. Es wurde über Leberfunktionsstörungen berichtet, ohne dass offensichtliche Hinweise auf eine generalisierte Überempfindlichkeit vorliegen.
 6. Hautreaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen und können zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten. Sie können sich als Hautjucken, in makulopapulöser, manchmal in schuppenartiger oder purpuraähnlicher und selten in exfoliativer Form manifestieren, z. B. als Stevens-Johnson-Syndrom und toxisch epidermale Nekrolyse (SJS/TEN). Beim Auftreten derartiger Reaktionen ist Allopurinol sofort abzusetzen. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS und TEN oder von anderen schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen besteht in den ersten Wochen der Behandlung. Solche Reaktionen lassen sich am besten durch eine frühzeitige Diagnose und durch sofortiges Absetzen des verdächtigen Arzneimittels kontrollieren. Nach dem Abklingen leichter Erscheinungen kann die Anwendung von Allopurinol, wenn gewünscht, mit einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) wiederaufgenommen werden. Es hat sich gezeigt, dass das Allel HLA-B*5801 mit dem Risiko eines Allopurinol-bedingten Überempfindlichkeitssyndroms oder von SJS/TEN assoziiert ist. Die Anwendung der Genotypisierung als Screeninginstrument für Entscheidungen über die Behandlung mit Allopurinol ist nicht etabliert. Wenn der Ausschlag erneut auftritt, ist Allopurinol dauerhaft abzusetzen, da weitere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“). Wenn SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, darf die Behandlung mit Allopurinol nicht wiederaufgenommen werden, da die Möglichkeit einer schweren oder sogar tödlichen Reaktion besteht. Grundlage für die Therapieentscheidung bleiben auch weiterhin die klinische Diagnose von SJS/TEN oder anderen schweren Überempfindlichkeitsreaktionen.
 7. Es liegen Berichte über Angioödeme vor, die mit oder ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion auftreten können.
 8. Es liegen Berichte über Fieber vor, das mit oder ohne Anzeichen und Symptome einer generalisierten Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber Allopurinol auftreten kann (siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“).
 9. Bei Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) in den entsprechenden Studien wurden weder Auswirkungen auf den Spiegel von freiem T4 noch TSH-Spiegel, die auf eine subklinische Hypothyreose hindeuten, gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die Einnahme von bis zu 22,5 g Allopurinol wurde berichtet, ohne dass Nebenwirkungen auftraten. Nach Einnahme von 20 g Allopurinol traten bei einem Patienten Symptome und Anzeichen einschließlich Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Allgemeine unterstützende Maßnahmen führten zur Erholung.

Behandlung

Eine extensive Resorption von Allopurinol kann die Aktivität der Xanthinoxidase erheblich hemmen. Dies sollte nicht zu Nebenwirkungen führen, außer es beeinflusst gleichzeitig eingenommene Arzneimittel, insbesondere 6-Mercaptopurin und/oder Azathioprin. Eine gute Hydrierung zur Aufrechterhaltung einer optimalen 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: Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA01

Wirkmechanismus

Allopurinol ist ein Xanthinoxidase-Hemmer. Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol senken die Harnsäurekonzentration im Plasma und Urin durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, das die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure katalysiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zusätzlich zur Hemmung des Purinabbaus kann bei einigen, jedoch nicht allen hyperurikämischen Patienten die de-novo-Biosynthese von Purin durch Feedback-Hemmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase unterdrückt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Allopurinol ist bei oraler Anwendung wirksam und wird rasch aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Studien wurde Allopurinol 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme im Blut nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit schwankt zwischen 67 % und 90 %.

Die maximale Plasmakonzentration von Allopurinol wird gewöhnlich etwa 1,5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Sie fällt jedoch rasch ab, sodass Allopurinol nach etwa 6 Stunden kaum noch im Plasma nachweisbar ist. Die maximale Plasmakonzentration von Oxipurinol wird gewöhnlich 3 bis 5 Stunden nach Einnahme von Allopurinol erreicht und bleibt bedeutend länger erhalten.

Verteilung

Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar; daher wird angenommen, dass Abweichungen in der Proteinbindung die Clearance nicht signifikant verändern. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,6 l/kg, was auf eine relativ ausgedehnte Aufnahme durch das Gewebe schließen lässt. Angaben zu den Gewebekonzentrationen von Allopurinol beim Menschen liegen nicht vor; die höchsten Allopurinol- und Oxipurinolkonzentrationen sind jedoch in der Leber und der Darmschleimhaut zu erwarten, da hier die Xanthinoxidaseaktivität hoch ist.

Biotransformation

Der Hauptmetabolit von Allopurinol ist Oxipurinol. Andere Metaboliten von Allopurinol sind Allopurinol-Ribosid und Oxipurinol-7-Ribosid.

Elimination

Etwa 20 % des eingenommenen Allopurinols wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Die Ausscheidung von Allopurinol erfolgt hauptsächlich über die metabolische Umwandlung zu Oxipurinol durch Xanthinoxidase und Aldehydoxidase; weniger als 10 % des Wirkstoffs werden unverändert im Urin ausgeschieden. Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von ungefähr 0,5 bis 1,5 Stunden.

Oxipurinol ist ein weniger potenter Inhibitor der Xanthinoxidase als Allopurinol, seine Plasmahalbwertszeit ist jedoch bedeutend länger. Der geschätzte Bereich liegt beim Menschen zwischen 13 und 30 Stunden. Daher wird durch eine einmal tägliche Gabe von Allopurinol Heumann eine effektive Hemmung der Xanthinoxidase über 24 Stunden erzielt. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion akkumuliert Oxipurinol allmählich, bis eine Steady-state-Konzentration von Oxipurinol im Plasma erreicht ist. Bei solchen Patienten werden durch die Einnahme von täglich 300 mg Allopurinol im Allgemeinen Oxipurinolkonzentrationen im Plasma von 5 – 10 mg/l erreicht.

Oxipurinol wird unverändert im Urin ausgeschieden, hat aber eine lange Eliminationshalbwertszeit, da es tubulär rückresorbiert wird. Die erfassten Werte für die Eliminationshalbwertszeit liegen zwischen 13,6 und 29 Stunden. Die große Spannbreite dieser Werte kann durch Unterschiede im Studiendesign und/oder in der Kreatinin-Clearance der Patienten bedingt sein.

Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Allopurinol- und Oxipurinol-Clearance stark herabgesetzt, was bei der chronischen Therapie zu höheren Plasmawerten führt. Bei Patienten mit einer renalen Clearance zwischen 10 und 20 ml/min wurden nach der Behandlung mit 300 mg Allopurinol täglich über einen längeren Zeitraum Oxipurinol-Plasmakonzentrationen von 30 mg/l gemessen. Dies entspricht etwa der Konzentration, die nach Gabe von 600 mg Allopurinol/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht würde. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist daher eine Reduktion der Dosis von Allopurinol erforderlich.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die Kinetik von Allopurinol wird vermutlich nicht durch andere Faktoren als eine Verschlechterung der Nierenfunktion verändert (siehe Abschnitt 5.2 Pharmakokinetik bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Zytogenetische Studien zeigen, dass Allopurinol *in vitro* bei Konzentrationen von bis zu 100 µg/ml und *in vivo* bei Dosen von bis zu 600 mg/Tag über eine mittlere Zeitdauer von 40 Monaten keine Chromosomenaberration in menschlichen Blutzellen induziert.

Allopurinol bildet *in vitro* keine Nitrosoverbindungen und beeinflusst *in vitro* nicht die Lymphozytentransformation.

Hinweise aus biochemischen und anderen zytologischen Untersuchungen deuten stark darauf hin, dass Allopurinol in keiner Phase des Zellzyklus schädliche Auswirkungen auf die DNA hat oder mutagen ist.

Karzinogenität

Bei Mäusen und Ratten, die bis zu 2 Jahre lang mit Allopurinol behandelt wurden, wurden keine Hinweise auf eine Karzinogenität gefunden.

Reproduktionstoxizität

Eine Studie an Mäusen, die am 10. oder 13. Gestationstag intraperitoneale Dosen von 50 oder 100 mg/kg erhielten, ergab Anomalien bei den Feten. In einer ähnlichen Studie an Ratten mit Gabe von 120 mg/kg am 12. Gestationstag wurden jedoch keine Anomalien beobachtet. Umfassende Studien mit hohen oralen Allopurinoldosen am 8. bis 16. Gestationstag an Mäusen (bis zu 100 mg/kg/Tag), Ratten (bis zu 200 mg/kg/Tag) und Kaninchen (bis zu 150 mg/kg/Tag) zeigten keine teratogenen Wirkungen.

Eine *In-vitro*-Studie mit fetalen Mäuse-Speicheldrüsen in Kultur zum Nachweis von Embryotoxizität hat gezeigt, dass nicht zu erwarten ist, dass Allopurinol Embryotoxizität verursacht, ohne dass gleichzeitig eine maternale Toxizität auftritt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Crospovidon Typ B
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Zusätzlich für Allopurinol Heumann 300 mg Tabletten
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC//Al-Blisterpackungen in Umkartons mit 20, 30, 50 und 100 Tabletten und Klinikpackungen mit 500 (5 x 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 beseitigen.

7. Inhaber der Zulassungen

HEUMANN PHARMA

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

Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

Allopurinol Heumann 100 mg Tabletten:	7013044.00.00
Allopurinol Heumann 300 mg Tabletten:	7013045.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

Datum der Erteilung der Zulassungen	18. April 2024
-------------------------------------	----------------

10. Stand der Information

11/2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig