

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten
Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 38 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten
Jede Tablette enthält 114 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einem ungefähren Durchmesser von 7,7 mm und einer einseitigen Bruchkerbe.

Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten
Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einem ungefähren Durchmesser von 11,0 mm und einer einseitigen Bruchkerbe.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 500 µmol/l (8,5 mg/100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar
- Klinische Zustände, bei denen Urat/Harnsäureablagerungen auftreten können, insbesondere idiopathische Gicht, akute Harnsäurenephropathie
- Auflösung und Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie
- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Zusätzlich bei Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten:

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren:

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese
- 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

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten:

Erwachsene

Die tägliche Dosis ist abhängig vom Serum-Harnsäurespiegel und liegt zwischen 100 mg und 300 mg Allopurinol.

Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu verringern, wird Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert, z. B. 100 mg / Tag, und die Dosis wird nur erhöht, wenn die Wirkung auf den Serum-Harnsäurespiegel unzureichend ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

In Einzelfällen kann die Dosis auf 600 mg bis 800 mg Allopurinol täglich erhöht werden. Hierfür müssen die Serum-Oxipurinolwerte herangezogen werden, da diese 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten dürfen.

Die maximale tägliche Dosis sind 800 mg Allopurinol.

Für eine bessere Verträglichkeit sollen nicht mehr als 300 mg Allopurinol als Einzeldosis eingenommen werden. Falls die tägliche Dosis 300 mg Allopurinol übersteigt und gastrointestinale Unverträglichkeiten auftreten, kann die Einnahme aufgeteilter Dosen angebracht sein.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Da spezielle Daten zur Anwendung bei älteren Personen nicht vorliegen, wird diese Patientengruppe mit der niedrigsten Dosis behandelt, die eine zufriedenstellende Reduktion der Uratwerte bewirkt. Besonders zu beachten sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 „Patienten mit Nierenfunktionsstörung“ und Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei eingeschränkter Nierenfunktion kann es ohne Dosisanpassung zu einer Überdosierung kommen, da Allopurinol und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden.

Deshalb ist zur Verminderung des Risikos eine Anpassung der empfohlenen Dosierung angezeigt. Beim Vorliegen von schweren Nierenfunktionsstörungen könnte es ratsam sein höchstens 100 mg Allopurinol/Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag zu verabreichen. Die verabreichte Dosis ist nur bei ungenügender Wirkung zu erhöhen. Der Serum-Oxipurinolspiegel muss überwacht werden und darf 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 längere Abstände

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben werden (d.h. 2- oder 3-mal pro Woche).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Dosis gleich der Empfehlung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu reduzieren. Während der ersten Behandlungszeit sind regelmäßig Leberfunktionstests durchzuführen.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren

Die tägliche Dosis ist 10 mg/kg Körpergewicht bis maximal 400 mg/Tag, aufgeteilt in drei Dosen.

Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten:

Erwachsene

Die tägliche Dosis ist abhängig vom Serum-Harnsäurespiegel und liegt bei 300 mg Allopurinol.

Um das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen zu verringern, wird Allopurinol zu Therapiebeginn niedrig dosiert, z. B. 100 mg / Tag, und die Dosis wird nur erhöht, wenn die Wirkung auf den Serum-Harnsäurespiegel unzureichend ist. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Alternativ können 100 mg bis 300 mg Allopurinol eingenommen werden. Hierfür stehen andere Stärken zur Verfügung.

In Einzelfällen kann die Dosis auf 600 mg Allopurinol täglich erhöht werden. Hierfür müssen die Serum-Oxipurinolwerte herangezogen werden, da diese 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten dürfen.

Die maximale tägliche Dosis sind 800 mg Allopurinol.

Für eine bessere Verträglichkeit sollen nicht mehr als 300 mg Allopurinol als Einzeldosis eingenommen werden. Falls die tägliche Dosis 300 mg Allopurinol übersteigt und gastrointestinale Unverträglichkeiten auftreten, kann die Einnahme aufgeteilter Dosen angebracht sein.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Da spezielle Daten zur Anwendung bei älteren Personen nicht vorliegen, wird diese Patientengruppe mit der niedrigsten Dosis behandelt, die eine zufriedenstellende Reduktion der Uratwerte bewirkt. Besonders zu beachten sind die Hinweise in Abschnitt 4.2 „Patienten mit Nierenfunktionsstörung“ und Abschnitt 4.4.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Allopurinol Aristo 300 mg ist aufgrund der hohen Konzentration des Wirkstoffes für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht geeignet.

Für diese Patientengruppe steht Allopurinol Aristo 100 mg zur Verfügung.

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben werden (d.h. 2- oder 3-mal pro Woche).

Eingeschränkte Leberfunktion

Allopurinol Aristo 300 mg ist aufgrund der hohen Konzentration des Wirkstoffes für Patienten mit einer eingeschränkten Leberfunktion nicht geeignet.

Für diese Patientengruppe steht Allopurinol Aristo 100 mg zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren

Allopurinol Aristo 300 mg ist aufgrund der hohen Konzentration des Wirkstoffes für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren nicht geeignet.

Für diese Patientengruppe steht Allopurinol Aristo 100 mg zur Verfügung.

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.

Art der Anwendung

Allopurinol Aristo ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Tabletten sind einmal täglich mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen.

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

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serum-Harnsäurewert von 506 µmol/l (entspr. 8,5 mg/100 ml) die medikamentöse Behandlung, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen.

Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt (z.B. Innereien wie Leber, Bries, Niere, Hirn, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanosin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollen vermieden werden.

Bei Auftreten von allergischen Reaktionen (z.B. Hautausschlag) muss die Behandlung mit Allopurinol Aristo sofort abgesetzt werden.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können sich auf verschiedene Weise einschließlich als makulopapulöses Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch DRESS genannt) und lebensbedrohliche Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)) manifestieren. Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Allopurinol ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen, wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z. B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten. Das Fortschreiten von Überempfindlichkeitsreaktionen hängt stark von einer frühen Diagnose und dem sofortigen Absetzen möglicher, dies auslösender Arzneimittel ab. Das frühe Absetzen von Arzneimitteln wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht. Im Falle eines Überempfindlichkeitssyndroms und SJS/ TEN darf keine erneute Gabe erfolgen. Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide von Nutzen sein.

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 einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenkrankheit kann das Risiko bei diesen Patienten möglicherweise noch weiter erhöhen. Falls bei Patienten mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern keine Möglichkeit zur Genotypisierung hinsichtlich HLA-B*5801 besteht, sollte vor Beginn einer Therapie der Nutzen sorgfältig abgewogen werden und er sollte die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen ist die Genotypisierung nicht etabliert.

Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B*5801-Allels ist (insbesondere bei Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern), sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms (DRESS) oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

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

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

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).

Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z.B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, hat die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht zu erfolgen, da bei dieser Patientengruppe eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

Um eine erhöhte Harnsäurekonzentration im Serum oder Urin zu vermeiden (wie sie z.B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen und beim Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können), muss ausreichend Flüssigkeit zusammen mit Allopurinol eingenommen werden, um eine ausreichende Diurese sicherzustellen. Zusätzlich ermöglicht die Alkalisierung des Urins eine gesteigerte Exkretion von Urat/Harnsäure mit dem Urin, indem die Löslichkeit dieser Substanzen erhöht wird.

Akute Gichtattacken

Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen soll die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden.

Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol können akute Anfälle von Gichtarthritis ausgelöst werden, da größere Mengen an Harnsäure freigesetzt werden. Deshalb ist es ratsam, mindestens während der ersten 4 Behandlungswochen gleichzeitig Analgetika oder Colchicin prophylaktisch zu geben.

Auswirkungen von Harnsäurenierensteinen

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

Bei der Behandlung von Gicht und Harnsäurenierensteinen soll die Urinmenge mindestens 2 Liter täglich betragen.

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 bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

Allopurinol verlangsamt die Elimination.

Probenecid, Benzbromaron, Sulfinpyrazon oder größere Dosen Salicylate

Die Exkretion von Allopurinol wird durch die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit urikosurischer Wirkung beschleunigt. Hierdurch kann die therapeutische Wirksamkeit von Allopurinol herabgesetzt sein, jedoch muss die Signifikanz in jedem Einzelfall bewertet werden.

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Wird neben Allopurinol gleichzeitig 6-Mercaptopurin oder Azathioprin eingenommen, muss deren Dosis auf 1/4 der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Metabolisierung verringert und folglich ihre Aktivität verlängert wird.

Ampicillin /Amoxicillin

Bei Patienten, die gleichzeitig Ampicillin oder Amoxicillin und Allopurinol einnehmen, wurde ein häufigeres Auftreten von allergischen Reaktionen (Hautausschläge) festgestellt. Deshalb wird empfohlen, dass Patienten unter Allopurinoltherapie, sofern möglich, eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin erhalten.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Es kann zu einer verstärkten Wirkung bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol kommen. Aus diesem Grund müssen alle Patienten unter Antikoagulantientherapie sorgfältig hinsichtlich der Blutgerinnung überwacht werden. Eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Derivats kann erforderlich sein.

Chlorpropamid

Bei eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko, dass die hypoglykämische Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert wird, wodurch eine Dosisreduktion erforderlich sein kann.

Theophyllin

Allopurinol kann bei hoher Dosierung die Metabolisierung von Theophyllin hemmen. Der Theophyllin-Plasmaspiegel soll bei Patienten zu Behandlungsbeginn mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis beobachtet 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

Es gibt Hinweise auf eine erhöhte Plasmahalbwertszeit von Vidarabin in Anwesenheit von Allopurinol. Bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel ist besondere Vorsicht geboten, um vermehrte toxische Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Cyclosporin

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

Phenytoin

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

Didanosin

Allopurinol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Wirkung von Didanosin verstärken und damit die Wahrscheinlichkeit von Didanosin-assoziierten Nebenwirkungen erhöhen, da die Xanthinoxidase in die Metabolisierung von Didanosin involviert ist. Patienten sind engmaschig zu überwachen mit besonderem Augenmerk auf Didanosin-assoziierte Nebenwirkungen.

Aluminiumhydroxid

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

Diuretika

Eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid, die zu erhöhten Serumuratspiegeln und erhöhten Oxipurinolspiegeln im Plasma führt, wurde berichtet.

Ein erhöhtes Risiko einer Überempfindlichkeit wurde gemeldet, wenn Allopurinol zusammen mit Diuretika, insbesondere Thiazide, verabreicht wurde, vor allem bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz.

Inhibitoren des Angiotensin-konvertierenden Enzyms (ACE-Hemmer)

Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und ACE-Hemmern, z. B. Captopril, kann das Risiko von Überempfindlichkeiten erhöht sein, besonders in Fällen von chronischer Niereninsuffizienz.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für die Sicherheit von Allopurinol bei einer Schwangerschaft von Menschen liegen keine ausreichenden Nachweise 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, darf Allopurinol während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Krankheit selbst Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind mit sich bringt. Eine Ultraschall-Untersuchung soll während des ersten Trimesters einer unbeabsichtigten Schwangerschaft durchgeführt werden, um die normale Entwicklung des Fötus zu bestätigen.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen oder die Allopurinol-Therapie beendet wird, unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für den Säugling und des Nutzens der Therapie für die Mutter.

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

Allopurinol hat einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Während der Einnahme von Allopurinol wurden Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie berichtet. Die Patienten müssen 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 Fähigkeiten nicht einschränkt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die Inzidenz ist bei Vorliegen einer Nieren- und/oder Lebererkrankung oder bei gleichzeitiger Anwendung von Ampicillin oder Amoxicillin höher.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und Parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	In einzelnen Fällen wurde von Furunkeln berichtet
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Ein angioimmunoplastisches T-Zell-Lymphom wurde sehr selten beschrieben. Nach Absetzen von Allopurinol scheint es reversibel zu sein.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Agranulozytose, Thrombozytopenie, Aplastische Anämie Sehr selten wurde das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe. In einzelnen Fällen wurde von veränderten Blutwerten berichtet, wie z. B. Leukopenie, Leukozytose und Eosinophilie.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Eine verzögerte Multi-Organ-Hypersensitivitätsstörung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlägen, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Splenomegalie, abweichenden Leberfunktionswerten und dem Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) kann in verschiedenen Kombinationen auftreten. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Leber, Lunge, Nieren, Pankreas, Myokard, Dickdarm). Beim Auftreten dieser Symptome – dies ist zu jedem Zeitpunkt der Behandlung möglich – muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Beim Auftreten von allgemeinen Hypersensitivitätsreaktionen lagen in der Regel Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen vor,

		insbesondere wenn es zu einem letalen Ausgang kam.
	Sehr selten	Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder toxische epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4). Quincke-Ödeme wurde in einzelnen Fällen berichtet.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Diabetes mellitus, Hyperlipidämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Parästhesie, Koma, Paralyse, Ataxie, Neuritis, Kopfschmerzen, Neuropathie, Dysgeusie, Somnolenz
	Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	Sehr selten	Katarakte, Makulopathie, Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Vertigo
Herzkrankungen	Sehr selten	Angina pectoris, Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Übelkeit und Diarrhoe können auftreten. Besonders bei Patienten mit empfindlichem Magen können diese Nebenwirkungen vermieden werden, indem Allopurinol nach einer Mahlzeit mit ausreichend Wasser eingenommen wird.
	Sehr selten	Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Blutungen
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Seltene Leberfunktionsstörungen, die asymptomatische abnorme Leberfunktionstests bis zu Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) umfassen, wurden berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Zu den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen gehören Hautreaktionen (ca. 4 %), die zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten können. Sie können juckend, makulopapulös, manchmal schuppenartig, manchmal Purpura-ähnlich und selten exfoliativ sein. Sollte ein Patient solche Symptome zeigen, ist Allopurinol unverzüglich abzusetzen. Wenn sich der Patient von leichten Symptomen erholt hat, kann Allopurinol in einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) wieder eingeleitet und schrittweise erhöht werden, wenn dies gewünscht ist. Wenn der Hautausschlag erneut auftritt, ist Allopurinol dauerhaft abzusetzen, da weitere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 Erkrankungen des Immunsystems und Abschnitt 4.4). Außerdem traten in einzelnen Fällen die Überempfindlichkeitsreaktionen in Verbindung mit Fieber, Hautreaktionen, Kältegefühl und Gelenkschmerzen, Leberfunktionsstörung (reversible Erhöhung der Transaminasen und alkalinen Phosphatasen), akuter Cholangitis und Xanthinsteinen auf.

	Sehr selten	Angioödeme und akuter anaphylaktischer Schock wurden berichtet. Alopezie und Änderung der Haarfarbe wurde in einzelnen Fällen berichtet.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr selten	Vereinzelte Meldungen von Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Azotämie, Hämaturie wurde in einzelnen Fällen berichtet.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	In einzelnen Fällen wurde von männlicher Infertilität, erektiler Dysfunktion und Gynäkomastie berichtet.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	In einzelnen Fällen wurde von allgemeinem Unwohlsein, Ödemen und Asthenie berichtet.
Untersuchungen	Häufig	Thyreotropin im Blut erhöht*

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

Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol kann eine akute Gichtattacke herbeigeführt werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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 mg bis 400 mg Allopurinol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden schwere Intoxikationserscheinungen beschrieben, die in Hautreaktionen, Fieber, Hepatitis, Eosinophilie und Verschlechterung der Nierenfunktion bestehen.

Beim Verdacht auf Vorliegen einer Vergiftung sind – insbesondere bei Komedikation mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin – adäquate Maßnahmen zu treffen, um die Absorption von Allopurinol sowie dessen Metaboliten zu mindern und deren Exkretion zu beschleunigen. Eine entsprechende Flüssigkeitszufuhr und, falls notwendig, eine Hämodialyse können hierfür eingesetzt werden.

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA01

Wirkmechanismus

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

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

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 formt in kleinsten Mengen ein Ribonukleotid (Konzentration in der Leber: $< 0,0001$ mmol/l). Diese Konzentration ist zu gering, als dass sie pharmakologisch wirksam wäre.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Allopurinol wird schnell aus dem oberen Gastrointestinaltrakt resorbiert. In Studien wurde Allopurinol im Plasma 30 – 60 Minuten nach Verabreichung nachgewiesen. Die geschätzte Bioverfügbarkeit variiert von 67 % bis 90 %. Etwa 1,5 Stunden nach Allopurinol-Einnahme wird der Allopurinol-Plasmaspitzen Spiegel 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 Einnahme gemessen. Am effizientesten erfolgt die Resorption im Duodenum und oberen Jejunum, im Magen hingegen erfolgt keine Resorption.

Der höchste Serum-Allopurinolwert liegt bei einer therapeutischen Standarddosis von 300 mg zwischen $1,0 \mu\text{g/ml}$ und $2,6 \mu\text{g/ml}$, wobei der Durchschnitt $1,8 \mu\text{g/ml}$ beträgt. Dies hängt vom individuellen Ausmaß der anfänglichen Umwandlung in Oxipurinol ab. Die entsprechenden Oxipurinolwerte liegen zwischen $5 \mu\text{g/ml}$ und $11 \mu\text{g/ml}$, wobei der Durchschnitt $8,4 \mu\text{g/ml}$ beträgt.

Unter standardisierten Bedingungen wurden Serum-Höchstwerte von durchschnittlich $5,24 \mu\text{g}$ Oxipurinol/ml nach Verabreichung einer Einzeldosis 300 mg Allopurinol bei Freiwilligen gemessen. Nach 24 Stunden betrug die durchschnittliche Oxipurinolkonzentration im Serum $3,78 \mu\text{g/ml}$ nach Verabreichung einer Einzeldosis 300 mg Allopurinol.

Zu Beginn der Therapie kommt es zu einer Akkumulation von Oxipurinol, bedingt durch die lange Halbwertszeit. Erst nach ungefähr einer Woche wird ein Gleichgewicht erreicht. Gegen Ende des Dosierungsintervalls steigen die Serumkonzentrationen bei Patienten mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht weiter an.

Nach einer durchgehenden Verabreichung von 300 mg Allopurinol an Freiwillige unter standardisierten Bedingungen pendelten sich die Serum-Oxipurinolwerte nach ungefähr 168 Stunden, nachdem die erste Dosis 300 mg Allopurinol verabreicht wurde, ein. Die durchschnittliche Oxipurinolkonzentration betrug dabei $9,98 \mu\text{g/ml}$, jedoch war die Schwankungsbreite der Serumkonzentration bei den einzelnen Individuen enorm.

Verteilung

Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar und daher ist es wahrscheinlich, dass Abweichungen in der Proteinbindung die Clearance nicht signifikant verändern. Das angenommene Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa $1,6 \text{ l/kg}$, was auf eine relativ große Aufnahme in das Gewebe schließen lässt. Allopurinolkonzentrationen im Gewebe wurden bei

Menschen nicht berichtet, aber es ist wahrscheinlich, dass Allopurinol und Oxipurinol in den höchsten Konzentrationen in der Leber und der Darmschleimhaut vorhanden sein werden, wo die Xanthinoxidaseaktivität hoch ist.

Biotransformation

Allopurinol wird rasch durch die Enzyme Xanthinoxidase und Aldehydoxidase metabolisch zu Oxipurinol umgewandelt (Halbwertszeit ca. 2 Stunden). Oxipurinol ist ebenfalls ein Inhibitor von Xanthinoxidase, bindet jedoch weniger effizient an das Enzym.

Elimination

Weder Allopurinol noch dessen Metabolit Oxipurinol zeigen eine ausgeprägte Bindung an Plasmaproteine. Die Elimination von Allopurinol findet hauptsächlich über die Nieren statt, wobei weniger als 10 % des Wirkstoffes unverändert im Urin ausgeschieden werden. Etwa 20% des verabreichten Allopurinols wird mit den Faeces nach 48 bis 72 Stunden ausgeschieden. Oxipurinol wird nach tubulärer Rückresorption unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit variiert stark zwischen einzelnen Patienten. Die berichteten Werte für die Eliminationshalbwertszeit liegen bei gesunden Probanden im Bereich von 18 – 43 Stunden. Bei Patienten mit Purin-armer Diät können Eliminationshalbwertszeiten von Oxipurinol von bis zu 70 Stunden auftreten. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zeigen sogar noch längere Eliminationshalbwertszeiten.

Dieser Wirkstoff-spezifische Langzeiteffekt erlaubt eine einmalige tägliche Einnahme Allopurinol.

Harnsäure kann in Form von Mikrokristallen oder Kolloiden die Kristallisation von Calciumoxalat aus übersättigten Lösungen begünstigen (heterogene Nukleation). Inhibitoren dieser Kristallisation, die die Bildung von Calciumoxalatsteinen hemmen und hauptsächlich aus sauren Mucopolysacchariden bestehen, werden durch die Harnsäure blockiert (bereits bei Konzentrationen von 3 mmol/l). In diesen Fällen hilft die Reduktion von Harnsäure, um die Bildung von Calciumoxalatsteinen zu unterbinden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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 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

Lactose-Monohydrat

Maisstärke
Povidon K30
Magnesiumstearat
hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Allopurinol Aristo 100 mg
30 Monate

Allopurinol Aristo 300 mg
24 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Allopurinol Aristo 100 mg
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Allopurinol Aristo 300 mg
Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen

Packungsgrößen:

100 mg: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 100 Tabletten

300 mg: 28, 30, 50, 60, 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 ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Allopurinol Aristo 100 mg Tabletten Z.Nr.: 140492
Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten Z.Nr.: 140493

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

09.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.