

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allopurinol Aristo 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 114 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von etwa 11,0 mm und einer Bruchkerbe auf einer Seite.

Die Tablette kann in gleiche Hälften 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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

In Abhängigkeit von den Serum-Harnsäurewerten beträgt die empfohlene Dosis 300 mg Allopurinol täglich.

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. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

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

In Einzelfällen kann die Dosis auf 600 mg Allopurinol täglich gesteigert werden. Hierfür ist der Serum-Oxipurinolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten sollte.

Die tägliche Höchstdosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Zur besseren Verträglichkeit sollte als Einzeldosis nicht mehr als 300 mg Allopurinol eingenommen werden. Sollte die tägliche Dosis 300 mg Allopurinol überschreiten und eine gastrointestinale Unverträglichkeit auftreten, kann ein aufgeteiltes Dosierungsschema sinnvoll sein.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Da spezifische Daten nicht vorliegen, sollte die niedrigste Dosis, mit der eine zufriedenstellende Urat-Reduktion erreicht wird, angewendet werden. Insbesondere sind die Hinweise zu eingeschränkter Nierenfunktion in Abschnitt 4.2 „Eingeschränkte Nierenfunktion“ und Abschnitt 4.4 zu beachten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Allopurinol Aristo 300 mg für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht geeignet.

Für diese Patientengruppen steht Allopurinol Aristo 100 mg zur Verfügung.

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Allopurinol Aristo 300 mg für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht geeignet.

Für diese Patientengruppen steht Allopurinol Aristo 100 mg zur Verfügung.

Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Allopurinol Aristo 300 mg für Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren nicht geeignet.

Für diese Patientengruppen 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.

Die Tabletten sollten einmal täglich mit reichlich Flüssigkeit eingenommen werden.

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 Serumharnsäurewert von 506 µmol/l entsprechend 8,5 mg/100 ml eine medikamentöse Therapie, 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, sollten vermieden werden, da hierdurch Guanosin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag, ist Allopurinol Aristo sofort abzusetzen.

Überempfindlichkeitsyndrom (DRESS), SJS und TEN

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf viele verschiedene Weisen äußern, einschließlich makulopapulösem Hautausschlag, Hypersensitivitätssyndrom (auch als DRESS bekannt – Arzneimittel-exanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) sowie lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom [SJS] und Toxisch epidermaler Nekrolyse [TEN]). Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser Überempfindlichkeitsreaktionen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten dieser Reaktionen ist in den ersten Behandlungswochen höher.

Wenn zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung Anzeichen und Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag mit Blasenbildung und begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Allopurinol sofort beendet werden. Der Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel abhängig, d. h. frühzeitiges Absetzen des Arzneimittels verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines Überempfindlichkeitsyndroms, eines SJS oder einer TEN darf keine erneute Behandlung mit Allopurinol erfolgen. Kortikosteroide können hilfreich bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut sein.

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 den 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 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 Patientengruppen 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 Leber- oder Nierenfunktion
Eine besonders sorgfältige Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion, Leberfunktion oder vorbestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z. B. mit Diuretika oder ACE-Hemmern behandelt werden, kann eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen und Allopurinol sollte in dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei Vorliegen einer Uratnephropathie oder anderer pathologische Veränderungen die die Nierenfunktion beeinträchtigen, ist die Dosis entsprechend anzupassen (siehe Abschnitt 4.2).

Um erhöhte Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin, wie sie z. B. bei einer Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen sowie bei dem Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können, zu vermeiden, ist bei Einnahme von Allopurinol zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese auf eine reichliche Flüssigkeitszufuhr 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.

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 Colchicidingabe ratsam.

Festsetzen von Harnsäure-Nierensteinen

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

Bei der Behandlung der Gicht und bei Harnsäuresteinen sollte die Urinmenge mindestens 2 Liter pro Tag betragen.

Erkrankungen der Schilddrüse

In einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie wurden bei 5,8 % der Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol erhöhte TSH-Werte (>5,5 µE/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 Allopurinol Aristo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

Allopurinol verlangsamt die Elimination.

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. Dies kann die Wirksamkeit von Allopurinol herabsetzen. Die klinische Bedeutung ist in jedem Einzelfall zu bewerten.

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Wenn 6-Mercaptopurin oder Azathioprin zusammen mit Allopurinol eingenommen, darf nur ein Viertel der üblichen Dosis von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin angewendet werden, da die Hemmung der Xanthinoxidase den Metabolismus dieser Wirkstoffe verringert und somit ihre Wirkung verlängert.

Ampicillin oder Amoxicillin

Eine Zunahme der Häufigkeit allergischer Reaktionen (Hautausschlägen) ist bei gleichzeitiger Allopurinol-Gabe berichtet worden. Deshalb sollten – wenn möglich – Patienten unter Allopurinol-Therapie andere Antibiotika erhalten.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Die Wirkung kann bei gleichzeitiger Gabe mit Allopurinol verstärkt werden. Daher müssen alle Patienten, die Antikoagulantien erhalten, engmaschig hinsichtlich der Blutgerinnung überwacht werden. Ggf. ist eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Antikoagulans erforderlich.

Chlorpropamid

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann das Risiko einer verlängerten hypoglykämischen Wirkung durch die gleichzeitige Gabe von Chlorpropamid und Allopurinol erhöht sein, 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 die Theophyllin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

Zytostatika

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazine, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe.

Blutbildkontrollen sind daher in regelmäßigen Zeitintervallen durchzuführen.

Vidarabin

Es gibt Hinweise darauf, dass die Plasmahalbwertszeit von Vidarabin in Gegenwart von Allopurinol verlängert ist. Bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel ist besondere Aufmerksamkeit erforderlich, um verstärkte toxische Wirkungen zu erkennen.

Ciclosporin

Berichte deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Ciclosporin während der gleichzeitigen Behandlung mit Allopurinol erhöht sein kann. Die Möglichkeit einer erhöhten Toxizität von Ciclosporin ist bei gleichzeitiger Gabe dieser Arzneimittel zu berücksichtigen.

Phenytoin

Allopurinol kann die Oxidation von Phenytoin in der Leber hemmen. Ob diesem Befund eine klinische Bedeutung zukommt, ist 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 der beiden Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

Diuretika

Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid berichtet, die zu erhöhten Serumurat- und Plasmaoxipurinol-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 und chronischem Nierenversagen wurde ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Überempfindlichkeit berichtet, wenn Allopurinol mit ACE-Hemmern wie Captopril gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur unzureichende Erkenntnisse über die Sicherheit von Allopurinol in der Schwangerschaft beim Menschen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Da Allopurinol mit dem Purinstoffwechsel interagiert und das potenzielle Risiko für den Menschen noch nicht bestimmt ist, sollte Allopurinol während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Erkrankung selbst Risiken für Mutter oder Kind birgt. Im Falle einer unbeabsichtigten Schwangerschaft sollte eine Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftsdrittel erfolgen, um eine normale fetale Entwicklung zu bestätigen.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol werden beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu

unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Allopurinol verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Allopurinol zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

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.

Da unter Behandlung mit Allopurinol über Nebenwirkungen wie Somnolenz, Schwindel und Ataxie berichtet worden ist, sollten Patienten vor dem Führen eines Fahrzeugs, 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.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

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

Siehe Tabelle

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

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

Nach Einnahme von 20 g Allopurinol 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 bestanden.

Beim Verdacht auf Vorliegen einer Überdosierung sind – insbesondere bei Komedikation mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin – resorptionsmindernde und eliminationsbeschleunigende Maßnahmen wie reichliche Flüssigkeitszufuhr oder ggf. Hämodialyse angezeigt.
Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle vom Auftreten von Furunkeln gemeldet.
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Sehr selten	Sehr selten wurde ein angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom, das nach dem Absetzen von Allopurinol reversibel zu sein scheint, beschrieben.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Sehr selten: Agranulozytose, Thrombozytopenie und aplastische Anämie. Sehr selten wurde das Auftreten von Agranulozytose, Thrombozytopenie, und aplastischer Anämie, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, berichtet. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe. In Einzelfällen wurde über Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose und Eosinophilie berichtet.
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Hautausschlägen, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Milzvergrößerung, abweichenden Leberfunktionswerten und Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrome, Zerstörung und verschwinden der Gallengänge) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Leber, Lunge, Nieren, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Darm). Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, waren gewöhnlich Vorerkrankungen der Niere oder Leber vorhanden, insbesondere bei tödlichem Ausgang.
	Sehr selten	Über anaphylaktische Reaktionen wurde berichtet. Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Einzelfälle gemeldet von Quincke-Ödem.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Diabetes mellitus, Hyperlipämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr selten	Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	Parästhesie, Koma, Lähmung, Ataxie, Neuritis, Kopfschmerz, Neuropathie, Dysgeusie, Somnolenz
	Nicht bekannt	Aseptische Meningitis
Augenerkrankungen	Sehr selten	Katarakt, Makula-Degeneration, Sehstörung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Vertigo
Herzkrankungen	Sehr selten	Angina pectoris, Bradykardie

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Übelkeit und Diarrhoe können auftreten. Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten kann diese Reaktion vermieden werden, indem Allopurinol nach dem Essen mit genügend Wasser eingenommen wird.
	Sehr selten	Hämatemesis, Steatorrhoe, Stomatitis
	Nicht bekannt	Gastrointestinale Hämorrhagie
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Selten wurde über Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) reichten, berichtet.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautreaktionen sind die häufigsten Nebenwirkungen (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. Beim Auftreten derartiger Reaktionen ist Allopurinol Aristo sofort abzusetzen. Nach dem Abklingen leichter Reaktionen kann die Therapie wieder mit einer niedrigen Dosis (z. B. 50 mg/Tag) aufgenommen werden. Diese Dosis ist bei Bedarf allmählich zu erhöhen. Wenn der Hautausschlag wieder auftritt, muss Allopurinol ganzdauerhaft abgesetzt werden, da schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe Abschnitt 4.8 „Erkrankungen des Immunsystems“ und Abschnitt 4.4). Darüber hinaus wurden in Einzelfällen folgende Beobachtungen gemacht: 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
	Sehr selten	Über Angioödem und über akuten anaphylaktischen Schock wurde berichtet. Es wurden Einzelfälle gemeldet von Alopezie und verfärbtem Haar
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle gemeldet von Muskelschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle gemeldet von Hämaturie, Azotaemie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle gemeldet von Infertilität, Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Es wurden Einzelfälle gemeldet von allgemeinem Unwohlsein, Ödemen, Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Thyreotropin im Blut erhöht* * 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.

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 die Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure katalysiert. 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 bildet in 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**

Die Resorption von Allopurinol aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell. Studien haben Allopurinol 30–60 Minuten nach Einnahme im Blut nachgewiesen. Schätzungen zur Bioverfügbarkeit schwanken zwischen 67 % bis 90 %. Etwa 1,5 Stunden nach Einnahme werden Allopurinol-Plasmaspitzenpiegel erreicht, die jedoch schnell abfallen, so dass nach 6 Stunden kaum noch Allopurinol im Plasma nachweisbar ist. Oxi-

purinol-Plasmaspitzenwerte werden etwa 3–5 Stunden nach der Einnahme gemessen. Eine gastrale Resorption erfolgt nicht, die günstigsten Resorptionsbedingungen 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 Oxipurinol zwischen 1,0 µg/ml und 2,6 µg/ml, durchschnittlich 1,8 µg/ml. Die korrespondierenden Oxipurinol-Werte liegen zwischen 5 µg/ml und 11 µg/ml, durchschnittlich bei 8,4 µg/ml.

Unter standardisierten Bedingungen mit Probanden wurden nach Einmalgabe von 300 mg Allopurinol Plasmaspitzenwerte von durchschnittlich 5,24 µg Oxipurinol/ml gemessen. 24 Stunden nach der einmaligen oralen Gabe von 300 mg Allopurinol betrug die mittlere Konzentration von Oxipurinol im Plasma 3,78 µg/ml.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Oxipurinol 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 Anwendung von 300 mg Allopurinol bei Probanden unter standardisierten Bedingungen stellte sich etwa 168 Stunden nach Beginn der Einnahme von 300 mg Allopurinol ein Gleichgewicht des Plasmaoxipurinolspiegels ein. Die Oxipurinolkonzentration betrug bei den Probanden durchschnittlich 9,98 µg/ml. Die interindividuelle Variation der Plasmakonzentrationen war allerdings hoch.

Verteilung

Allopurinol wird vernachlässigbar von Plasmaproteinen gebunden, und daher wird angenommen, dass Variationen in der Proteinbindung die Clearance nicht signifikant verändern. Das scheinbare 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 Oxipurinolkonzentrationen in der Leber und in der Darmschleimhaut zu erwarten, da in diesen Geweben die Xanthinoxidaseaktivität sehr hoch ist.

Biotransformation

Allopurinol wird durch die Xanthinoxidase und Aldehydoxidase schnell zu Oxipurinol oxidiert (Halbwertszeit ca. 2 Stunden). Oxipurinol ist auch ein Inhibitor der Xanthinoxidase, hat jedoch eine geringere Affinität zu dem Enzym.

Elimination

Weder Allopurinol noch sein Hauptmetabolit Oxipurinol weisen eine ausgeprägte Bindungsaffinität für Plasmaproteine auf. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend über die Nieren, wobei weniger als 10 % des Wirkstoffs unverändert mit dem Urin ausgeschieden werden. Etwa 20 % des eingenommenen Allopurinols werden nach 48–72 Stunden mit den Faeces ausgeschieden. Oxipurinol wird nach tubulärer Rückresorption unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Oxipurinol ist individuell sehr verschieden. Bei gesunden Personen wurden Werte von 18–43 Stunden berichtet. Bei Patienten mit einer purinfreien Ernährung, erreicht die Eliminationshalbwertszeit von Oxipurinol bis zu 70 Stunden. Andererseits haben Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen eine noch längere Eliminationshalbwertszeit.

Diese substanz eigene Langzeitwirkung ermöglicht die einmal tägliche 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 über-

wiegend 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Allopurinol- und Oxipurinol-Clearance ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stark reduziert, was zu höheren Plasmaspiegeln bei chronischer Therapie führt. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, bei denen die Kreatinin-Clearance-Werte zwischen 10 und 20 ml/min lagen, wiesen nach längerer Behandlung mit 300 mg Allopurinol pro Tag Plasma-Oxipurinol-Konzentrationen von etwa 30 mg/Liter auf. Dies entspricht ungefähr der Konzentration, die bei Dosen von 600 mg/Tag bei Personen mit normaler Nierenfunktion erreicht würde. Daher sollte die geeignete Dosis Allopurinol bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen entsprechend den Empfehlungen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen führte die Langzeitanwendung von hohen Allopurinol-Dosen zur Bildung von Xanthin-Präzipitaten, die zu morphologischen Veränderungen in den harnableitenden Organen führten.

Die bisher durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen erbrachten keinen Hinweis 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 K 30
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC//Aluminium Blisterpackungen

Packungen mit 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. ZULASSUNGSNUMMERN

2204772.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05. März 2021

10. STAND DER INFORMATION

11/2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin