



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten
Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Allopurinol Indoco 100 mg

Jede Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 37,26 mg Lactose-Monohydrat.

Allopurinol Indoco 300 mg

Jede Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 111,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Allopurinol Indoco 100 mg

Weiß bis gebrochen weiß, flache, zylindrische Tabletten mit Bruchkerbe; auf der einen Seite mit der Prägung „I“ und „56“ beidseits der Bruchkerbe und glatt auf der anderen Seite; Durchmesser ca. 8,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Allopurinol Indoco 300 mg

Weiß bis gebrochen weiß, flache, zylindrische Tabletten mit Bruchkerbe; auf der einen Seite mit der Prägung „I“ und „57“ beidseits der Bruchkerbe und glatt auf der anderen Seite; Durchmesser ca. 11,0 mm.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Alle Formen der Hyperurikämie, die nicht diätetisch beherrschbar sind, einschließlich der sekundären Hyperurikämie unterschiedlicher Genese und klinischer Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie und Auflösung und Prävention von Harnsäuresteinen.
- Behandlung rezidivierender gemischten Kalziumoxalatsteine bei gleichzeitiger Hyperurikämie, wenn Flüssigkeitszufuhr, diätetische und ähnliche Maßnahmen versagt haben.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Kinder und Jugendliche

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese
- Harnsäure-Nephropathie bei der Behandlung von Leukämie
- Erbliche Enzymmangelerkrankungen, Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweiser oder vollständiger Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel) und Adenin-Phosphoribosyl-Transferase-Mangel.

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. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist besondere Vorsicht geboten.

Die folgenden Dosierungsschemata werden vorgeschlagen:

- 100 bis 200 mg täglich bei leichter Erkrankung,
- 300 bis 600 mg täglich bei mäßig starker Erkrankung,
- 700 bis 900 mg täglich bei starker Erkrankung.

Wenn eine Dosis auf mg/kg Körpergewicht-Basis benötigt wird, sollten 2 bis 10 mg/kg Körpergewicht/Tag angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 15 Jahren: 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht/Tag bis zu einem Maximum von 400 mg täglich. Eine Anwendung bei Kindern ist selten indiziert, außer bei bösartigen Erkrankungen (insbesondere Leukämie) und bestimmten Enzymstörungen, wie dem Lesch-Nyhan-Syndrom.

Ältere Patienten

In Abwesenheit von spezifischen Daten sollte die niedrigste Dosis, die zu einer zufriedenstellenden Urat-Reduktion führt, angewendet werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte auf die Empfehlungen im Abschnitt *Eingeschränkte Nierenfunktion* und in Abschnitt 4.4 gelegt werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Allopurinol und seine Metaboliten über die Nieren ausgeschieden werden, kann eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Retention des Wirkstoffs und/oder seiner Metaboliten führen, mit daraus folgender Verlängerung der Plasmahalbwertszeiten.

Das folgende Schema kann als Leitfaden für Dosisanpassungen bei Nierenfunktionsstörung dienen:

Kreatinin-Clearance	Tagesdosis
> 20 ml/min	Normale Dosis
10 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg pro Tag
< 10 ml/min	100 mg/Tag oder längere Dosierungsintervalle

Bei schwerer Niereninsuffizienz kann es ratsam sein, weniger als 100 mg pro Tag anzuwenden oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag anzuwenden. Wenn Einrichtungen zur Überwachung der Plasma-Oxipurinolkonzentrationen verfügbar sind, sollte die Dosis so angepasst werden, dass der Plasma-Oxipurinolspiegel 100 Mikromol/Liter (15,2 mg/Liter) nicht übersteigt. Allopurinol und seine Metaboliten werden durch Dialyse entfernt. Wenn eine Dialyse zwei bis drei Mal pro Woche erforderlich ist, sollte ein alternatives Dosierungsschema von 300-400 mg Allopurinol direkt nach jeder Dialyse, ohne Gabe in der Zwischenzeit, in Erwägung gezogen werden.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Aufgrund der Dosiseinschränkung sollte die niedrigere Stärke des Arzneimittels (100 mg) angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten reduzierte Dosen angewendet werden. Periodische Leberfunktionstests werden in den frühen Phasen der Therapie empfohlen.

Behandlung von Erkrankungen mit hohem Urat-Turnover, z.B. Neoplasien, Lesch-Nyhan-Syndrom

Es ist ratsam vor dem Beginn einer zytotoxischen Therapie, bestehende Hyperurikämie und/oder Hyperurikosurie mit Allopurinol zu korrigieren. Es ist wichtig, eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr sicherzustellen, um eine optimale Harnausscheidung aufrechtzuerhalten, und eine Alkalisierung des Urins anzustreben, um die Löslichkeit von Harn-Urat/Harnsäure zu erhöhen. Die Dosierung von Allopurinol sollte am unteren Ende des empfohlenen Dosierungsschemas liegen.

Falls eine Uratnephropathie oder andere pathologische Veränderungen die Nierenfunktion beeinträchtigt hat, sollte den Empfehlungen im Abschnitt *Eingeschränkte Nierenfunktion* Folge geleistet werden.

Diese Schritte können das Risiko von Xanthin- und/oder Oxipurinol-Ablagerung reduzieren, die die klinische Situation komplizieren würden. Siehe auch Abschnitte 4.5 und 4.8.

Überwachungsempfehlung: Die Dosierung sollte durch die Überwachung der Serum-Uratkonzentrationen und der Harn-Urat/Harnsäurespiegel in angemessenen Abständen angepasst werden.

Art der Anwendung

Allopurinol wird einmal täglich nach einer Mahlzeit eingenommen. Es wird insbesondere nach einer Mahlzeit gut vertragen. Sollte die Tagesdosis 300 mg überschreiten und Magen-Darm-Unverträglichkeiten auftreten, kann ein Aufteilen auf mehrere Dosen am Tag angebracht sein.

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

Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf viele verschiedene Arten zeigen, einschließlich makulopapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch als DRESS bekannt) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)/toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN).

Diese Reaktionen sind klinische Diagnosen und ihr klinisches Erscheinungsbild bleibt die Grundlage für die Entscheidungsfindung. Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung auftreten, ist Allopurinol sofort abzusetzen. Eine Wiederaufnahme der Behandlung sollte bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN nicht erfolgen. Kortikosteroide können bei der Bewältigung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut hilfreich 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 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.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

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 oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen. Patienten, die negativ HLA-B*5801 negativ sind, haben immer noch ein geringes Risiko für SJS/TEN.

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

Leber- oder Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sollten reduzierte Dosen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz behandelt werden, zum Beispiel mit Diuretika oder ACE-Hemmern, können einige gleichzeitige Beeinträchtigungen der Nierenfunktion haben. Allopurinol sollte in dieser Gruppe mit Vorsicht angewendet werden.

Asymptomatische Hyperurikämie per se wird im Allgemeinen nicht als Indikation für die Anwendung von Allopurinol angesehen. Flüssigkeitszufuhr und diätetische Maßnahmen zusammen mit der Behandlung der zugrundeliegenden Ursache könnten die Erkrankung korrigieren.

Akute Gichtanfälle

Die Allopurinol-Behandlung sollte nicht begonnen werden, bis ein akuter Gichtanfall vollständig abgeklungen ist, da weitere Anfälle ausgelöst werden können.

In den frühen Stadien der Behandlung mit Allopurinol, kann - wie bei Urikosurika - ein akuter Anfall von Gichtarthritis ausgelöst werden. Daher ist es ratsam, eine Prophylaxe mit einem geeigneten entzündungshemmenden Mittel oder Colchicin mindestens einen Monat lang durchzuführen. Die Literatur sollte für Einzelheiten zur geeigneten Dosierung, Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweisen zu Rate gezogen werden.

Wenn bei Patienten, die Allopurinol erhalten, akute Anfälle auftreten, sollte die Behandlung in der gleichen Dosierung fortgesetzt werden, während der akute Anfall mit einem geeigneten entzündungshemmenden Arzneimittel behandelt wird.

Xanthinablagerung

Unter Bedingungen, bei denen die Urat-Bildungsrate stark erhöht ist (z. B. bösartige Erkrankungen und ihre Behandlung, Lesch-Nyhan-Syndrom), kann die absolute Konzentration von Xanthin im Urin in seltenen Fällen ausreichend steigen, um eine Ablagerung in den Harnwegen zu bewirken. Dieses Risiko kann durch ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Gewährleistung einer ausreichenden Diurese minimiert werden.

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 von Gichtnieren und Harnsäuresteinen sollte die Harnmenge mindestens 2 Liter pro Tag betragen. Der Urin-pH-Wert sollte im Bereich von 6,4-6,8 gehalten werden.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Erkrankungen der Schilddrüse

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

6-Mercaptopurin und Azathioprin: Bei gleichzeitiger Anwendung von Allopurinol sollte die Dosis von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin auf 25 % der üblichen Dosis reduziert werden. Allopurinol ist ein Hemmstoff der Xanthinoxidase und wirkt der metabolischen Inaktivierung von Azathioprin und 6-Mercaptopurin entgegen. Die Serumkonzentrationen dieser Arzneimittel können toxische Werte erreichen, wenn keine Dosisreduktion vorgenommen wird.

Vidarabin (Adeninarabinosid): Die Plasma-Halbwertszeit von Vidarabin kann in Gegenwart von Allopurinol verlängert ist. Wenn die beiden Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden, ist besondere Vorsicht notwendig, um vermehrt auftretende toxische Wirkungen zu erkennen.

Salicylate und Urikosurika: Oxipurinol, der Hauptmetabolit von Allopurinol und selbst therapeutisch aktiv, wird über die Niere in ähnlicher Weise wie Urat ausgeschieden. Daher können Arzneimittel mit urikosurischer Aktivität, wie Probenecid oder hohe Dosen von Salicylaten, die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen. Dies kann die therapeutische Aktivität von Allopurinol verringern. Die klinische Bedeutung muss in jedem Einzelfall beurteilt werden.

Chlorpropamid: Wenn bei eingeschränkter Nierenfunktion Allopurinol gleichzeitig mit Chlorpropamid angewendet wird, kann ein erhöhtes Risiko einer verlängerten hypoglykämischen Wirkung bestehen, da Allopurinol und Chlorpropamid um die Ausscheidung in den Nierentubuli konkurrieren.

Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

Es gibt seltene Berichte über eine Zunahme der Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen bei gleichzeitiger Anwendung mit Allopurinol. Daher müssen alle Patienten, die Antikoagulanzen erhalten, sorgfältig überwacht werden.

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

Theophyllin: Die Hemmung des Metabolismus von Theophyllin wurde berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung kann durch die Beteiligung der Xanthinoxidase an der Biotransformation von Theophyllin beim Menschen erklärt werden. Zu Beginn der Behandlung mit Allopurinol oder bei Erhöhung der Allopurinol-Dosis sollten deshalb die Theophyllin-Plasmaspiegel bestimmt werden.

Ampicillin/Amoxicillin: Bei Patienten, die Ampicillin oder Amoxicillin zusammen mit Allopurinol erhalten haben, wurde häufiger über Hautausschläge berichtet als bei Patienten, die diese Arzneimittel nicht zusammen angewendet haben. Die Ursache ist nicht bekannt. Es wird jedoch empfohlen, bei Patienten, die Allopurinol erhalten - wenn möglich - eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin anzuwenden.

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.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Ciclosporin: Berichte deuten darauf hin, dass die Plasmakonzentration von Ciclosporin bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol erhöht sein kann. Die Möglichkeit einer verstärkten Ciclosporintoxizität sollte in Betracht gezogen werden, wenn die Arzneimittel zusammen angewendet werden.

Didanosin: Bei gesunden Freiwilligen und HIV-Patienten, die Didanosin erhielten, waren die Plasma-Didanosin-Cmax- und AUC-Werte bei gleichzeitiger Allopurinol-Behandlung (300 mg täglich) etwa verdoppelt, ohne die terminale Halbwertszeit zu beeinflussen. Die gleichzeitige Anwendung dieser beiden Arzneimittel wird im Allgemeinen nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, kann eine Dosisreduktion von Didanosin erforderlich sein und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden.

Diuretika: Eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Furosemid, die zu erhöhten Serum-Urat- und Plasma-Oxipurinol-Konzentrationen führt, wurde berichtet.

Ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen wurde berichtet, wenn Allopurinol zusammen mit Diuretika angewendet wird, insbesondere Thiaziden, vor allem bei Niereninsuffizienz.

Angiotensin-Converting-Enzym(ACE)-Hemmer: Ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen wurde berichtet, wenn Allopurinol mit ACE-Hemmern angewendet wird, insbesondere bei Niereninsuffizienz.

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 gibt nur unzureichende Erkenntnisse über die Sicherheit von Allopurinol in der Schwangerschaft beim Menschen. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung in der Schwangerschaft sollte nur erfolgen, wenn es keine sicherere Alternative gibt und wenn die Krankheit an sich ein Risiko für die Mutter oder das ungeborene Kind darstellt.

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Allopurinol nicht empfohlen.

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

Da unter Behandlung mit Allopurinol über Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel und Ataxie berichtet worden ist, sollten Patienten vor dem 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

Für dieses Arzneimittel gibt es keine aktuelle klinische Dokumentation, die als Unterstützung verwendet werden kann, um die Häufigkeit von Nebenwirkungen zu bestimmen. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen kann in Abhängigkeit von der erhaltenen Dosis variieren und auch, bei Anwendung mit anderen Arzneimitteln.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Die unten aufgeführten Häufigkeitskategorien zu den Nebenwirkungen sind Schätzungen: für die meisten Reaktionen stehen keine geeigneten Daten zur Berechnung der Häufigkeit zur Verfügung. Arzneimittelnebenwirkungen, die durch Überwachung nach der Markteinführung identifiziert wurden, werden als selten oder sehr selten betrachtet. Die folgende Konvention wurde für die Klassifikation der Häufigkeit verwendet:

Sehr häufig $\geq 1/10$ ($\geq 10\%$)

Häufig $\geq 1/100$ und $< 1/10$ ($\geq 1\%$ und $< 10\%$)

Gelegentlich $\geq 1/1.000$ und $< 1/100$ ($\geq 0,1\%$ und $< 1\%$)

Selten $\geq 1/10.000$ und $< 1/1.000$ ($\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$)

Sehr selten $< 1/10.000$ ($< 0,01\%$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nebenwirkungen in Verbindung mit Allopurinol sind in der gesamten behandelten Population selten und meist von leichter Natur. Die Inzidenz ist in Gegenwart einer Nieren- und/oder Lebererkrankung höher.

Tabelle 1 Nebenwirkungen		
Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr selten	Furunkel
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Agranulozytose ¹ Thrombozytopenie ¹ Aplastische Anämie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen 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	Katarakt Sehstörungen Makulopathie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Sehr selten	Schwindel
Herzkrankungen	Sehr selten	Angina pectoris Bradykardie
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen ⁴ Übelkeit ⁴ Diarrhoe



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten
Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

	Sehr selten	Hämatemesis Steatorrhoe Stomatitis Änderung der Stuhlgewohnheiten
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Abnormer Leberfunktionstest ⁵
	Selten	Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöse Hepatitis) ⁵
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag
	Selten	Stevens-Johnson-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse ⁶
	Sehr selten	Angioödem ⁷ Arzneimittlexanthem Alopezie Änderungen der Haarfarbe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Hämaturie Azotämie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Männliche Unfruchtbarkeit Erektile Dysfunktion Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr selten	Ödem Unwohlsein Asthenie Pyrexie ⁸
Untersuchungen	Häufig	Thyreotropin im Blut erhöht ⁹

¹Sehr selten gab es Berichte über eine Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastische Anämie, vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion, Eine besonders sorgfältige Überwachung dieser Patientengruppe ist deshalb erforderlich.

²Auftreten einer verzögerten Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (auch bekannt als Hypersensitivitätssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudo-Lymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anormale Leberfunktionstests und Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrom - Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) in verschiedenen Ausprägungen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Leber, Lunge, Niere, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Kolon). Sehr selten wurde von einem akuten anaphylaktischen Schock berichtet. Solche Reaktionen können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Allopurinol muss sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

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

³Sehr selten wurde nach einer Biopsie einer allgemeinen Lymphadenopathie ein Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom beschrieben. Es scheint nach dem Absetzen von Allopurinol reversibel zu sein.

⁴In frühen klinischen Studien wurden Übelkeit und Erbrechen berichtet. Weitere Berichte deuten darauf hin, dass diese Reaktion kein wesentliches Problem darstellt und vermieden werden kann, indem Allopurinol nach den Mahlzeiten eingenommen wird.

⁵Leberfunktionsstörungen wurden ohne offenkundige Nachweise auf eine allgemeinere Überempfindlichkeit berichtet.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

⁶Hautreaktionen sind die häufigsten Reaktionen, die jederzeit während der Behandlung auftreten können. Sie können juckend, makulopapulös, manchmal schuppig, manchmal Purpura-ähnlich und selten exfoliativ sein, wie das Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN). Allopurinol muss sofort abgesetzt werden, wenn solche Reaktionen auftreten. Das höchste Risiko für SJS und TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen besteht in den ersten Wochen der Behandlung. Die besten Ergebnisse in der Behandlung solcher Reaktionen werden durch Früherkennung und sofortiges Absetzen jedes verdächtigen Arzneimittels erreicht. Nach der Erholung von leichten Reaktionen kann Allopurinol, falls gewünscht, mit einer niedrigen Dosis wiedereingeführt werden (beispielsweise 50 mg/Tag) und die Dosis allmählich erhöht werden. Vor der Einführung von Allopurinol sollte ein Screening auf das Vorhandensein des HLA-B*5801-Allels erwogen werden. Wenn der Ausschlag wieder auftritt, muss Allopurinol dauerhaft abgesetzt werden, da schwerere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“). Wenn SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen nicht ausgeschlossen werden können, darf Allopurinol aufgrund der Möglichkeit des Auftretens schwerer oder sogar tödlicher Reaktionen nicht wieder eingeführt werden. Die klinische Diagnose von SJS/TEN oder andere schwere Überempfindlichkeitsreaktionen bleiben auch weiterhin die Grundlage für die Entscheidungsfindung.

⁷Über das Auftreten von Angioödemem mit und ohne Anzeichen und Symptomen einer allgemeineren Überempfindlichkeitsreaktion wurde berichtet.

⁸Über das Auftreten von Fieber mit und ohne Anzeichen und Symptomen einer allgemeineren Allopurinol-Überempfindlichkeitsreaktion wurde berichtet (siehe „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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Es wurde über eine Aufnahme von bis zu 22,5 g Allopurinol ohne Nebenwirkung berichtet. Symptome und Anzeichen, wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel, wurden bei einem Patienten berichtet, der 20 g Allopurinol eingenommen hat. Eine Erholung erfolgte nach allgemeinen unterstützenden Maßnahmen.

Behandlung

Eine massive Resorption von Allopurinol kann zu einer erheblichen Hemmung der Xanthinoxidase-Aktivität führen. Dies sollte keine ungünstigen Wirkungen haben, außer der Beeinflussung von gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln, insbesondere 6-Mercaptopurin und/oder Azathioprin. Eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Aufrechterhaltung einer optimalen Harnausscheidung erleichtert die Ausscheidung von Allopurinol und seinen Metaboliten. Falls als notwendig erachtet, kann eine Hämodialyse durchgeführt werden.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten

Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika
ATC-Code: M04AA01

Allopurinol ist ein Xanthinoxidase-Hemmer. Allopurinol und dessen Hauptmetabolit Oxipurinol senken den Harnsäurespiegel im Plasma und Urin durch Hemmung der Xanthinoxidase, dem Enzym, das die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure katalysiert. Zusätzlich zu der Hemmung des Purinkatabolismus bei einigen, aber nicht allen hyperurikämischen Patienten, wird die *de-novo*-Purin-Biosynthese durch Feedback-Hemmung von Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase unterdrückt. Andere Metaboliten von Allopurinol sind Allopurinol-Ribosid und Oxipurinol-7-Ribosid.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Allopurinol ist aktiv, wenn es oral angewendet wird, und wird rasch aus dem oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Studien haben 30-60 Minuten nach der Einnahme Allopurinol im Blut festgestellt. Die Schätzungen der Bioverfügbarkeit variieren von 67 % bis 90 %. Die maximalen Plasmaspiegel von Allopurinol treten in der Regel ca. 1,5 Stunden nach oraler Anwendung von Allopurinol ein, fallen aber schnell und sind nach 6 Stunden kaum nachweisbar. Spitzenwerte von Oxipurinol treten in der Regel nach 3-5 Stunden nach oraler Anwendung von Allopurinol auf und werden viel länger aufrechterhalten.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Allopurinol ist vernachlässigbar und daher wird nicht angenommen, dass Änderungen der Proteinbindung die Clearance signifikant verändern. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,6 Liter/kg, was eine relativ hohe Aufnahme ins Gewebe nahelegt. 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 hoch ist.

Biotransformation

Etwa 20 % des aufgenommenen Allopurinol wird mit den Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung von Allopurinol erfolgt hauptsächlich durch eine metabolische Umwandlung in Oxipurinol durch Xanthinoxidase und Aldehydoxidase, wobei weniger als 10 % des unveränderten Wirkstoffs im Urin ausgeschieden wird. Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 1 bis 2 Stunden.

Oxipurinol ist ein weniger wirksamer Hemmstoff der Xanthinoxidase als Allopurinol, aber die Plasmahalbwertszeit von Oxipurinol ist wesentlich länger. Schätzungen reichen von 13 bis 30 Stunden beim Menschen. Daher wird eine effektive Hemmung der Xanthinoxidase über einen Zeitraum von 24 Stunden mit einer einzigen Tagesdosis von Allopurinol aufrechterhalten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion akkumuliert Oxipurinol allmählich, bis eine Steady-State-Plasma-Oxipurinol-Konzentration erreicht ist. Solche Patienten, die 300 mg Allopurinol pro Tag einnehmen, haben in der Regel Plasma-Oxipurinol-Konzentrationen von 5-10 mg/Liter.

Elimination

Oxipurinol wird unverändert im Urin ausgeschieden, hat aber eine lange Halbwertszeit, weil es tubulär rückresorbiert wird. Die angegebenen Werte für die Eliminationshalbwertszeit liegen im Bereich von 13,6 Stunden bis 29 Stunden. Die großen Unterschiede bei diesen Werten können durch Variationen im Studiendesign und/oder bei der Kreatinin-Clearance der Patienten erklärt werden.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Die Allopurinol- und Oxipurinol-Clearance ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion stark reduziert, was zu höheren Plasmaspiegeln bei der chronischen Therapie führt. Patienten mit Nierenfunktionsstörung, bei denen die Kreatinin-Clearance-Werte zwischen 10 und 20 ml/min betragen, zeigten Oxipurinol-Plasma-Konzentrationen von etwa 30 mg/Liter nach einer längeren Behandlung mit 300 mg Allopurinol pro Tag. Dies ist etwa die Konzentration, die durch Dosen von 600 mg/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht würde. Eine Verringerung der Dosis von Allopurinol ist daher bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung erforderlich.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Die Kinetik des Arzneimittels wird wahrscheinlich nur durch eine Verschlechterung der Nierenfunktion verändert (siehe Pharmakokinetik bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen führte eine langfristige Anwendung von hohen Allopurinol-Dosen zur Bildung von Xanthin-Präzipitaten (Urolithiasis), die zu morphologischen Veränderungen in den harnableitenden Organen führte.

Mutagenität

Zytogenetische Studien zeigen, dass Allopurinol keine Chromosomenaberrationen in menschlichen Blutzellen *in vitro* bei Konzentrationen bis zu 100 Mikrogramm/ml und *in vivo* bei Dosen bis zu 600 mg/Tag während einer mittleren Dauer von 40 Monaten induziert.

Allopurinol produziert keine Nitrosoverbindungen *in vitro* oder beeinflusst die Lymphozyten-Transformation *in vitro*.

Erkenntnisse aus biochemischen und anderen zytologischen Untersuchungen legen deutlich nahe, dass Allopurinol keine schädlichen Wirkungen auf die DNS in jeder Phase des Zellzyklus hat und nicht mutagen ist.

Kanzerogenität

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

Teratogenität

Eine Studie bei Mäusen, die intraperitoneale Dosen von 50 oder 100 mg/kg an den Tagen 10 oder 13 der Trächtigkeit erhielten, führte zu fötalen Anomalien, jedoch konnten bei einer ähnlichen Studie bei Ratten mit 120 mg/kg am Tag 12 der Trächtigkeit keine Anomalien beobachtet werden. Umfangreiche Studien mit hohen oralen Dosen von Allopurinol von bis zu 100 mg/kg/Tag bei Mäusen, bis zu 200 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 150 mg/kg/Tag bei Kaninchen an den Tagen 8 bis 16 der Trächtigkeit produzierten keine teratogenen Wirkungen.

Eine *in vitro* Studie unter Verwendung von fötalen Maus-Speicheldrüsen in Kultur zum Nachweis von Embryotoxizität zeigte, dass nicht zu erwarten ist, dass Allopurinol Embryotoxizität hervorruft ohne gleichzeitig maternale Toxizität hervorzurufen.



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten
Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

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 mit 28, 30, 50, 56 und 100 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

INDOCO REMEDIES CZECH s.r.o.,
Třtinová 260/1, Čakovice,
196 00 Praha 9.

Mitvertrieb:

HEC Pharm GmbH
Gabriele-Tergit-Promenade 17
10963 Berlin
Deutschland
Tel.: 030-3300 7721
E-Mail: info@hecpharm.biz



Allopurinol Indoco 100 mg Tabletten
Allopurinol Indoco 300 mg Tabletten

8. ZULASSUNGSNUMMERN

92369.00.00
92370.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/

9. 12. 2016

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig