

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

UROSIN 300 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer, oblonge Tabletten mit beidseitigem Bruchspalt.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Erwachsene

- Alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 535 µmol/l (9 mg/100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar, bzw. klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Niereninsuffizienz, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie.
- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese, wie z.B. Therapie der akuten hyperurikämischen Niereninsuffizienz bei Zytostatika- oder Strahlenbehandlung maligner Neubildungen, Hyperurikämie und Gicht infolge Null-Diät, wenn bei Patienten mit gichtiger Diathese ein Anfall verhindert werden soll.

##### Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber

- Urat-Nephropathie während einer Leukämie-Behandlung
- Angeborene Enzymmangelkrankheiten wie Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweise oder totale Defekte der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und Adenin-Phosphoribosyl-Transferasemangel

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung für Erwachsene:

Die Tagesdosierung richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und der Höhe des Harnsäurespiegels im Blut, der auf Werte zwischen 4 - 5 mg/dl (238 - 298 µmol/l) gesenkt werden soll.

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.

Das folgende Dosierungsschema wird empfohlen:  
100 mg bis 200 mg täglich bei milden Beschwerden,  
300 mg bis 600 mg bei mittelstarken Beschwerden,  
700 mg bis 900 mg täglich bei starken Beschwerden.

Die mittlere Tagesdosis liegt in der Regel bei 1 Tablette. Bei schwerem Krankheitsbild kann die Dosis auf 2 - 3 Tabletten pro Tag erhöht werden. Diese Dosis kann nach Abbau der Harnsäuredepots meist auf 1 Tablette reduziert werden.

Bei einer Dosierung höher als 300 mg sollte diese geteilt werden, um eine Einzeldosis von 300 mg nicht zu übersteigen. Wenn eine Dosierung (mg/kg) auf Basis des Körpergewichts notwendig ist, sollten 2 - 10 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht werden.

Für niedrigere Tagesdosen als 300 mg stehen Urosin - Tabletten zu 100 mg zur Verfügung.

### **Spezielle Dosierungsanweisungen**

#### *Patienten unter Strahlen- oder Zytostatikabehandlung*

Bei Patienten, die wegen Leukämien, malignen Lymphomen oder rasch wachsenden, ausgedehnten soliden Tumoren mit Strahlen oder Zytostatika behandelt werden, kann der Harnsäurespiegel besonders am Anfang der Behandlung extrem hohe Werte erreichen. In solchen Fällen ist zumindest in den ersten 3 - 4 Tagen dieser Therapie eine hohe Dosis von täglich 2 - 3 Tabletten Urosin 300 mg bei reichlicher Flüssigkeitsaufnahme zu empfehlen, um einer Nierenschädigung vorzubeugen. Später sollte die Dosierung den Harnsäurewerten angepasst werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Urosin ist auch geeignet für die Gicht- und Hyperurikämie-Behandlung bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Da Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol durch die insuffiziente Niere verzögert ausgeschieden werden, muss zur Verminderung eines möglichen Risikos toxisch-allergischer Reaktionen die Dosierung entsprechend der Funktionseinschränkung reduziert werden, wobei der Einsatz von Urosin 100 mg - statt Urosin 300 mg - Tabletten empfehlenswert ist. Einen Anhaltspunkt dafür gibt folgendes Schema:\*

Kreatinin-Clearance	Erhaltungsdosis
normal bzw. $\geq 100$ ml/min	300 mg/Tag
80 ml/min	250 mg/Tag
60 ml/min	200 mg/Tag
40 ml/min	150 mg/Tag
20 ml/min	100 mg/Tag
10 ml/min	100 mg/Tag im 2-Tages-Intervall

\*Nach K.R. Hande et al.: Am.J.Med. 76 (1984) 47-56.

Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sollten höchstens 100 mg/Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einen Tag verabreicht werden. Die entsprechende Dosis sollte nur bei ungenügender Wirkung erhöht werden.

Wenn die Möglichkeit besteht, den Serum-Oxipurinol-Spiegel zu messen, sollte dieser einen Wert von 15,2 µg/ml (100 µmol/ml) nicht überschreiten.

#### *Hämodialysepatienten*

Bei Hämodialysepatienten, die sich 2- bis 3-mal wöchentlich einer Blutwäsche unterziehen und einer zusätzlichen harnsäuresenkenden Therapie bedürfen, kann die einmalige Verabreichung von 300 mg bis 400 mg Allopurinol nach jeder Dialyse in Betracht gezogen werden.

#### *Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bei eingeschränkter Leberfunktion wird eine Reduktion der Dosis angeraten. Zu Beginn der Behandlung sollten zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.

#### *Ältere Patienten*

Da spezielle Daten zur Anwendung von Allopurinol bei älteren Patienten nicht vorliegen, sollte diese Patientengruppe mit der niedrigsten therapeutisch vertretbaren Dosis behandelt werden. Ferner ist das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

#### *Kinder und Jugendliche (bis 18 Jahren) mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber*

Die Anwendung bei Kindern ist selten indiziert, ausgenommen bei malignen Erkrankungen und angeborenen Defekten des Purinstoffwechsels (siehe Abschnitt 4.4).

Die Tagesdosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von 15 kg und darüber beträgt 10 mg Allopurinol pro kg Körpergewicht aufgeteilt auf 3 Einzeldosen, bis zu einer Maximaldosis von 400 mg/Tag.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Behandlung mit Urosin 100 mg - Tabletten durchgeführt werden.

#### **Art der Anwendung**

Nach einer Mahlzeit mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

Urosin 300 mg Tabletten sind aufgrund der Bruchkerbe leicht teilbar und zerfallen rasch im Wasser. Sie können daher auch in geteilter Form oder aufgelöst in Wasser als geschmacksneutrales Getränk eingenommen werden.

#### **Dauer der Anwendung**

Die Dauer richtet sich nach der Grunderkrankung.

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

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Schwangerschaft und Stillzeit.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Allopurinol sollte Kindern nur bei Vorliegen maligner Erkrankungen und angeborenen Defekten des Purinstoffwechsels verabreicht werden.

#### *Überempfindlichkeitssyndrom, SJS und TEN*

- Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können in vielen verschiedenen Formen einschließlich makulapapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und Stevens-Johnson Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN) auftreten.
- Über lebensbedrohliche Hautreaktionen (SJS und TEN) wurde beim Einsatz von Allopurinol berichtet.
- Überempfindlichkeitsreaktionen stellen klinische Diagnosen dar und ihre klinische Ausprägung stellt die Basis für eine Entscheidungsfindung dar.
- Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.
- Wenn Symptome oder Anzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen oder SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhautläsionen) auftreten, ist Allopurinol zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sofort abzusetzen.
- Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittel zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.
- Wenn der Patient während der Einnahme von Allopurinol ein Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS/TEN entwickelt, darf die Behandlung mit Allopurinol **zu keinem Zeitpunkt** wiederaufgenommen werden.
- Bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut können Kortikosteroide hilfreich 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 - 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Herkunft.

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 wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken übersteigt.

Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Hypersensitivitätssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

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

Allopurinol hat keinen Einfluss auf den Verlauf eines akuten Gichtanfalls. Beim Vorliegen von akuten Gichtanfällen sollte die Behandlung mit Allopurinol erst nach deren vollständigem Abklingen begonnen werden, weil weitere Anfälle ausgelöst werden können. Zu Beginn der Behandlung können bei chronischer Gicht vorübergehend Gelenksbeschwerden, evtl. auch Gichtanfälle auftreten, da starke Schwankungen des Harnsäurespiegels einen Anfall provozieren können. In diesem Fall sollte weder sofort die Dosis erhöht noch die Medikation abgesetzt werden, sondern zusätzlich eine Therapie mit geeigneten Analgetika eingeleitet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion darf Allopurinol nur in reduzierter Dosis und unter sorgfältiger Überwachung verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Insbesondere bei Patienten, die wegen Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz z.B. mit ACE-Hemmern oder Diuretika behandelt werden, sollte die Verabreichung von Allopurinol mit Vorsicht erfolgen, da bei dieser Patientengruppe gleichzeitig eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann und das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen erhöht sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

#### *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.

Die Harnmenge sollte bei erhöhten Harnsäurekonzentrationen im Serum oder Urin, wie sie z.B. bei der Strahlen- oder Chemotherapie von Neoplasmen und beim Lesch-Nyhan-Syndrom auftreten können, sowie bei Nephrolithiasis und Gichtniere mindestens 2 Liter pro Tag betragen; der Harn sollte gleichzeitig auf einen pH-Wert von 6,4 - 6,8 eingestellt werden.

Neben einer medikamentösen Therapie sollte auf eine purinarme Diät geachtet werden.

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

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Mercaptopurin und Azathioprin*

Azathioprin wird zu Mercaptopurin metabolisiert, das durch Xanthinoxidase inaktiviert wird. Wird neben Allopurinol, einem Xanthinoxidase-Inhibitor, gleichzeitig Mercaptopurin oder Azathioprin verabreicht, wird durch die Inhibierung von Xanthinoxidase ihre Aktivität verlängert. Die Serumkonzentration von Mercaptopurin bzw. Azathioprin kann toxische Werte erreichen und zu einer lebensbedrohlichen Panzytopenie und Myelosuppression führen, wenn diese Arzneimittel gleichzeitig mit Allopurinol angewendet werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und Mercaptopurin oder Azathioprin zu vermeiden. Falls eine Komedikation mit Mercaptopurin oder Azathioprin aus klinischer Sicht notwendig ist, muss die Mercaptopurin- bzw. Azathioprin-Dosis auf ein Viertel (25 %) der üblichen Dosis gesenkt werden und eine häufige hämatologische Überwachung sichergestellt sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

### *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.

#### *Antikoagulanzen des Cumarin-Typs*

Die Wirkung von Antikoagulanzen des Cumarin-Typs (z.B. Warfarin) kann durch Allopurinol verstärkt werden. Daher sind häufigere Kontrollen der Blutgerinnung und eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Derivats erforderlich.

#### *Chlorpropamid*

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

#### *Ampicillin / Amoxicillin*

Das Risiko von Hautreaktionen ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Ampicillin oder Amoxicillin erhöht. Deshalb sollten Patienten unter Allopurinol-Therapie - wenn möglich - andere Antibiotika erhalten.

#### *ACE-Hemmer*

Unter einer gleichzeitigen Behandlung von Allopurinol mit ACE-Hemmern (z.B. Captopril) und Thiazid-Diuretika kann das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen erhöht sein. Insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz können unter gleichzeitiger Therapie mit ACE-Hemmern vermehrt Hautreaktionen und Blutbildveränderungen auftreten.

#### *Urikosurika und Salicylate*

Urikosurika wie Sulfinpyrazon, Probenecid, Benzbromaron oder Salicylate in hohen Dosen können die therapeutische Wirkung von Allopurinol vermindern, da durch diese Substanzen die Ausscheidung von Oxipurinol (der Metabolit von Allopurinol) beschleunigt wird.

#### *Theophyllin und Probenecid*

Die Elimination von Theophyllin und Probenecid kann verzögert werden.

Allopurinol kann den Metabolismus von Theophyllin beeinflussen und zu einer Erhöhung der HWZ und Plasmaspitzenkonzentration führen. Auf Zeichen eines erhöhten Theophyllin-Plasmaspiegels sollte geachtet werden.

#### *Ciclosporin*

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

#### *Didanosin und Vidarabin*

Die Wirkung von Didanosin und Vidarabin kann verstärkt werden, da Allopurinol deren Elimination hemmt. Das Potential für Didanosin- bzw. Vidarabin-assoziierte Nebenwirkungen kann erhöht sein.

#### *Phenytoin*

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

#### *Antazida*

Eine gleichzeitige Anwendung von Antazida kann die gastrointestinale Absorption von Allopurinol reduzieren; die Einnahme von Antazida sollte in einem Mindestabstand von 3 Stunden erfolgen.

#### *Aluminiumhydroxid*

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

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Schwangerschaft*

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Allopurinol in der Schwangerschaft vor. Da teratogene und embryotoxische Effekte nicht auszuschließen sind, ist Allopurinol während der Schwangerschaft kontraindiziert.

#### *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**

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Allopurinol aufgrund seltener Nebenwirkungen wie Schläfrigkeit, Schwindel oder Ataxie das Reaktionsvermögen möglicherweise soweit vermindern kann, dass die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Bereich mittlerer Dosierung können zu Beginn der Behandlung gelegentlich gastrointestinale Beschwerden auftreten; diese sind meist vorübergehender Natur und lassen sich oft durch Einnahme nach den Mahlzeiten mit reichlich Flüssigkeit bzw. Dosisreduktion und anschließende allmähliche Wiedererhöhung vermeiden.

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

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

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

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

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

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

Während der Behandlung mit Allopurinol wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: schwere, generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen - insbesondere bei Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Sehr selten: anaphylaktischer Schock, angioimmunoplastische Lymphadenopathie

Selten kommt es zu schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol (einschließlich makulapulösem Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch bekannt als DRESS) und Stevens-Johnson Syndrom / toxische epidermale Nekrolyse (SJS/TEN)).

Eine verzögerte Multi-Organ Überempfindlichkeitsreaktion (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Ausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, anomalem Leberfunktionstest, Syndrom des verschwindenden Gallengangs (Zerstörung und Verschwinden der intrahepatischen Gallengänge) tritt in verschiedenen Kombinationen auf. Andere Organe können auch betroffen sein (z.B. Leber, Lunge, Niere, Pankreas, Myokard, Kolon). Es kann aber auch zu Vaskulitiden und Gewebsreaktionen kommen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, z.B. als Hepatitis, interstitielle Nephritis und in sehr seltenen Fällen als Krampfanfälle.

Wenn solche Reaktionen auftreten, was zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sein kann, ist Allopurinol sofort abzusetzen und die Behandlung nie wieder aufzunehmen.

Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, traten normalerweise Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen auf, besonders bei letalem Ausgang.

Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr selten: Agranulozytose, Thrombozytopenie, aplastische Anämie und Leukozytopenie, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion. Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer besonders sorgfältigen Überwachung dieser Patientengruppe; Leukozytose, Granulozytose, Eosinophilie.

In Einzelfällen wurde unter der Therapie mit Allopurinol über das Auftreten von Erythroblastopenie (pure red cell aplasia, PRCA) berichtet.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Sehr selten: Diabetes mellitus, Hyperlipidämie

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Sehr selten: Depression

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Selten: periphere Neuritis, Schwäche, Schwindel

Sehr selten: Kopfschmerzen, Benommenheit, Somnolenz, Ataxie, Paralyse, Parästhesie, Neuropathie

Nicht bekannt: Aseptische Meningitis

#### *Augenerkrankungen*

Sehr selten: Sehstörungen, Katarakt, Makuladegeneration

#### *Herz- und Gefäßerkrankungen*

Sehr selten: Angina pectoris, Bradykardie, Hypertonie

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Gelegentlich: gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Brechreiz, Diarrhoe, Schmerzen)

Sehr selten: Steatorrhoe, Stomatitis, Hämatemesis

#### *Leber- und Gallenerkrankungen*

Sehr selten: akute Cholangitis, pathologische Leberfunktionswerte (reversible Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase); granulomatöse Hepatitis ohne offensichtlichen Nachweis einer stärker generalisierten Überempfindlichkeit - sie zeigte sich reversibel nach Absetzen von Allopurinol

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Gelegentlich: Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCARs): Hautreaktionen mit Hautjucken, in makulopapulöser, schuppenartiger, manchmal Purpura-ähnlicher und selten exfoliativer Form - wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) -, die zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten können. In solchen Fällen ist Allopurinol sofort abzusetzen. (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Alopezie, verfärbtes Haar, Ödeme, Angioödem, Furunkulose

Nicht bekannt: Lichenoide Arzneimittelreaktionen

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Sehr selten: Muskelschmerzen

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr selten: Nierenversagen bei Hypertonikern unter gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Thiazid-Diuretika; Entwicklung von Xanthinsteinen, Hämaturie, Urämie

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sehr selten: Gynäkomastie, Impotenz, Infertilität

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr selten: allgemeines Unwohlsein, Asthenie, Geschmacksabweichungen, Koma, Fieber, Schüttelfrost

#### *Untersuchungen*

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.

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

#### **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/> anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Ein spezielles Antidot ist nicht bekannt. Nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 g traten bei einem Patienten Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Bei einem weiteren Patienten

hatte die Einnahme von 22,5 g Allopurinol keine unerwünschten Wirkungen zur Folge. Nach chronischer Einnahme von täglich 200 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 Azathioprin oder 6-Mercaptopurin - absorptionsmindernde bzw. eliminationsbeschleunigende Maßnahmen wie reichliche Flüssigkeitszufuhr oder ggf. Hämodialyse angezeigt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Urikostatikum, ATC-Code: M04AA01

Allopurinol hemmt die Harnsäuresynthese durch die Hemmung der Xanthinoxidase. Dadurch sinkt der Harnsäurespiegel im Serum, im Gewebe und im Harn. In der Folge werden der Abbau und die Ausscheidung von Harnsäuredepots aus den Geweben gefördert.

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. Gichtanfälle verschwinden im Laufe der Behandlung, Gichtkomplikationen werden verhütet.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### *Resorption*

Allopurinol wird rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 90 %. Bei oraler Verabreichung einer Einzeldosis von Urosin wird die maximale Plasmakonzentration zwischen 2 und 6 Stunden nach Einnahme erreicht.

#### *Biotransformation*

Im Serum wird Allopurinol rasch (Halbwertszeit 1 - 3 Stunden) in den hydroxylierten Metaboliten Oxipurinol (= Alloxanthin) umgewandelt, der eine lange Halbwertszeit von 18 - 30 Stunden hat und einen wesentlichen Beitrag zur harnsäuresenkenden Wirkung liefert.

#### *Verteilung*

Allopurinol und Oxipurinol liegen im Serum in freier Form vor, sie weisen keine ausgeprägte Bindungsfähigkeit für Plasmaproteine auf. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,6 - 1,6 l/kg.

#### *Elimination*

Allopurinol wird überwiegend im Harn ausgeschieden. Ca. 70 % einer Tagesdosis werden in Form des Metaboliten Oxipurinol und ca. 10 % werden unverändert ausgeschieden. Der Rest wird über die Faeces eliminiert.

#### *Pharmakokinetik in speziellen klinischen Situationen*

Nierenfunktionseinschränkungen führen zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit von Oxipurinol. Bei Verabreichung von Allopurinol an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind daher die speziellen Dosierungsempfehlungen zu beachten (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**

Mikrokristalline Cellulose  
Natriumcarboxymethylamylopektin  
Polyvidon 25.000  
Magnesiumstearat  
hochdisperses Siliciumdioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen zu 30 und 80 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Teofarma S.r.l.,

Via F.lli Cervi, 8  
27010 Valle Salimbene - (PV)  
Italien  
Fax 0039.0382.525845  
e-mail: [servizioclienti@teofarma.it](mailto:servizioclienti@teofarma.it)

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

15.928

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1976

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. August 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2024

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.