

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Zyloric® 100 mg, Tabletten
 Zyloric® 300 mg, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Allopurinol

Zyloric 100 mg

Eine Tablette enthält 100 mg Allopurinol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 50 mg Lactose-Monohydrat.

Zyloric 300 mg

Eine Tablette enthält 300 mg Allopurinol.
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 150 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weiß, runde Tabletten mit einseitiger Kerbe.

Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Alle Formen der Hyperurikämie mit Serum-Harnsäurewerten im Bereich von 500 µmol/l (8,5 mg/100 ml) und darüber, sofern nicht diätetisch beherrschbar, bzw. klinische Komplikationen hyperurikämischer Zustände, insbesondere manifeste Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie
- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

Bei Zyloric 100 mg zusätzlich:

Kinder

- Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese
- Harnsäurenephropathie bei Leukämie-Behandlung
- Angeborene Enzymmangelkrankheiten Lesch-Nyhan-Syndrom (teilweise oder totale Defekte der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase) und Adenin-Phosphoribosyl-Transferasemangel

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zyloric 100 mg:

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten werden täglich 1 bis 3 Tabletten Zyloric 100 mg (entsprechend 100 mg bis 300 mg Allopurinol) eingenommen.

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, sollte die Behandlung mit täglich 100 mg Allopurinol begonnen werden. Diese Dosis ist nur bei unzureichend gesenkten Serumharnsäurespiegeln zu erhöhen.

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 6 bis 8 Tabletten Zyloric 100 mg gesteigert werden (entsprechend 600 mg bis 800 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxipuri-

nolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten sollte. Die Dosis sollte über den Tag verteilt verabreicht werden.

Zur besseren Verträglichkeit sollten als Einzeldosis nicht mehr als 3 Tabletten Zyloric 100 mg verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder

Die Tagesdosis beträgt 10 mg Allopurinol pro Kilogramm Körpergewicht (bis max. 400 mg/Tag), verteilt auf drei Einzeldosen.

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 insbesondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Zur Verminderung eines möglichen Risikos ist deshalb eine Änderung der empfohlenen Dosierung angezeigt. Beim Vorliegen von schweren Nierenfunktionsstörungen sollten höchstens 100 mg Allopurinol/Tag oder Einzeldosen von 100 mg in größeren Abständen als einem Tag verabreicht werden. Die entsprechende Dosis sollte nur bei ungenügender Wirkung erhöht werden. Der Serum-oxipurinolspiegel sollte einen Wert von 15,2 µg/ml nicht überschreiten.

Eine Anleitung für die Dosierung bei Niereninsuffizienz gibt folgendes Schema:

Kreatinin-Clearance	Tagesdosis
über 20 ml/min	Standarddosis
10 bis 20 ml/min	100 bis 200 mg
unter 10 ml/min	100 mg oder größere Intervalle

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

Bei eingeschränkter Leberfunktion wird ein Vorgehen wie bei Niereninsuffizienz angeraten. Zu Beginn der Behandlung sollten zusätzlich regelmäßige Leberfunktionstests durchgeführt werden.

Zyloric 300 mg:

Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten wird täglich 1 Tablette Zyloric 300 mg (entsprechend 300 mg Allopurinol) eingenommen.

Um das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen möglichst zu verringern, sollte die Behandlung mit täglich 100 mg Allopurinol begonnen werden. Diese

Dosis ist nur bei unzureichend gesenkten Serumharnsäurespiegeln zu erhöhen.

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

In Einzelfällen kann die Dosis auf täglich 2 Tabletten Zyloric 300 mg gesteigert werden (entsprechend 600 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxipurinolspiegel zu beachten, der einen Wert von 15 µg/ml (100 µmol) nicht überschreiten sollte. Alternativ kann die Dosis in Einzelfällen bis auf 800 mg Allopurinol gesteigert werden. Die Dosis sollte über den Tag verteilt verabreicht werden.

Zur besseren Verträglichkeit sollte als Einzeldosis nicht mehr als 1 Tablette Zyloric 300 mg verabreicht werden (entsprechend 300 mg Allopurinol).

Die tägliche Maximaldosis beträgt 800 mg Allopurinol.

Kinder, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Aufgrund des hohen Wirkstoffgehaltes ist Zyloric 300 mg für Kinder sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht geeignet.

Bei Hämodialyse können sofort nach jeder Behandlung (d.h. 2- oder 3-mal pro Woche) 300 mg bis 400 mg Allopurinol gegeben 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 insbesondere bei älteren Patienten das Vorliegen einer eingeschränkten Nierenfunktion in Betracht zu ziehen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit nach einer Mahlzeit eingenommen. Bei Überschreiten der Tagesgesamtdosis von 300 mg Allopurinol und beim Auftreten von Magen-Darm-Unverträglichkeiten ist die Dosis über den Tag verteilt zu verabreichen.

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.

4.3 Gegenanzeigen

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

Zusätzlich für Zyloric 300 mg:

- schwere Nierenfunktionsstörungen mit einer Kreatinin-Clearance unter 20 ml/min
- Kinder.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nach neueren Literatur-Empfehlungen erübrigt sich unter einem Serumharnsäurewert von 506 µmol/l entspr. 8,5 mg/100 ml eine medikamentöse Therapie, sofern Diätvorschriften eingehalten werden und keine Nierenschäden vorliegen. Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt (z. B. Innereien wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanosin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

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

Überempfindlichkeitssyndrom (DRESS), SJS und TEN

Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit Allopurinol können sich auf verschiedene Weise äußern, einschließlich makulopapulösem Hautausschlag, Hypersensitivitätssyndrom, auch DRESS (Arzneimittlexanthem 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 schweren Nebenwirkungen informiert und engmaschig bezüglich des Auftretens von Hautreaktionen überwacht werden. Das Risiko für das Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen und Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Zyloric sofort beendet werden. Der Verlauf der Überempfindlichkeitsreaktionen wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose. Nach Auftreten eines DRESS, eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Zyloric 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, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1 bis 2 % der Individuen japanischer oder europäischer Abstammung. Die Genotypisierung als systematisches Testverfahren (Screening) vor einer Allopurinolbehandlung ist nicht etabliert. Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B*5801-Allels ist, sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und der Nutzen die Risiken über-

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

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei eingeschränkter Nierenfunktion, Leberfunktion oder vorbestehenden Blutbildungsstörungen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion sind die entsprechenden Dosierungsempfehlungen zu beachten (siehe 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 eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion vorliegen kann.

Bei Behandlung der Gichtniere und der Harnsäuresteine soll die Harnmenge mindestens 2 Liter pro Tag betragen.

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

Falls eine Uratnephropathie oder andere pathologische Veränderungen die Nierenfunktion bereits beeinträchtigt haben sollten, so ist die Dosis entsprechend den Nierenfunktionswerten anzupassen (siehe 4.2).

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 Colchicingabe in Betracht zu ziehen.

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

Allopurinol interagiert mit dem Stoffwechsel zahlreicher Arzneimittel (siehe 4.5).

Hinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Probenecid

Allopurinol verlangsamt die Elimination.

Probenecid, Benzbromaron, Sulfipyrazon oder Salicylate in hohen Dosen

Die Ausscheidung von Allopurinol wird durch die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die eine vermehrte Harnsäureausscheidung bewirken, beschleunigt und somit die Wirksamkeit von Zyloric herabgesetzt. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist in jedem Einzelfall vom Arzt zu bewerten.

6-Mercaptopurin oder Azathioprin

Wird Allopurinol gleichzeitig mit 6-Mercaptopurin oder Azathioprin eingenommen, muss deren Dosis auf 25 % der sonst üblichen Dosis gesenkt werden, da der Metabolismus dieser Wirkstoffe bei Xanthinoxidase-Hemmung verlangsamt und somit ihre Wirkung verlängert ist.

Ampicillin oder Amoxicillin

Mit dem Auftreten allergischer Reaktionen (Hautausschläge) ist bei gleichzeitiger Allopurinol-Gabe häufiger zu rechnen. Deshalb sollten – wenn möglich – Patienten unter Allopurinol-Therapie andere Antibiotika erhalten.

Captopril

Bei gleichzeitiger Gabe kann, insbesondere bei chronischem Nierenversagen, die Gefahr von Hautreaktionen erhöht werden.

Antikoagulantien vom Cumarin-Typ

Die Wirkung kann verstärkt werden. Es ist daher eine häufigere Kontrolle der Blutgerinnung erforderlich und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Derivates notwendig.

Chlorpropamid

Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert werden, 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 deshalb 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 kurzen Zeitintervallen durchzuführen.

Vidarabin

Die Plasmahalbwertszeit kann in Gegenwart von Allopurinol verlängert sein. Deshalb ist bei gemeinsamer Anwendung dieser Arzneimittel besondere Aufmerksamkeit erforderlich, um eventuell vermehrt auftretende Nebenwirkungen rechtzeitig zu erkennen.

Ciclosporin

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

Phenytoin

Allopurinol kann die Metabolisierung in der Leber beeinträchtigen. Ob diesem Befund

eine klinische Bedeutung zukommt, ist bisher 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 beider Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Allopurinol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe 5.3). Da Allopurinol in den Purinstoffwechsel eingreift und das potentielle Risiko für den Menschen unbekannt ist, sollte Allopurinol nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Im Falle einer unbeabsichtigten Schwangerschaft sollte eine Ultraschalluntersuchung im ersten Schwangerschaftsdrittel erfolgen, um eine normale fetale Entwicklung zu bestätigen.

Stillzeit

Allopurinol geht in die Muttermilch über, daher sollte es während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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 Fahren eines Kraftfahrzeuges, 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 Ampicillin- oder Amoxicillin-Medikation.

Sehr selten: Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) oder Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Hypersensitivitätssyndrom; DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Milzvergrößerung, abweichenden Leberfunktionswerten und cholestatischer Hepatopathie mit Schwund der Gallengänge (vanishing bile duct syndrome) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (Lunge, Bauchspeicheldrüse, Myokard und Darm). Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Allopurinol sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

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

Erkrankungen der Haut und Überempfindlichkeitsreaktionen

Von den beobachteten Nebenwirkungen sind Hautreaktionen am häufigsten (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 Zyloric sofort abzusetzen. Nach dem Abklingen leichter Erscheinungen 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, sollte das Präparat ganz abgesetzt werden, da schwere generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten können (siehe „Erkrankungen des Immunsystems“ und Abschnitt 4.4).

Ferner wurden bisher 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 wurde über akuten anaphylaktischen Schock berichtet.

Angioimmunoblastische Lymphadenopathie:

Sehr selten wurde eine nach dem Absetzen von Allopurinol reversible angioimmunoblastische Lymphadenopathie beschrieben.

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten wurde über Leberfunktionsstörungen, die von einem asymptomatischen Anstieg der Leberwerte bis hin zur Hepatitis (einschließlich Lebernekrose und granulomatöser Hepatitis) reichten, berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Brechreiz und Durchfall können auftreten. Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten sollte auf gewissenhafte

Einnahme nach dem Essen mit genügender Trinkmenge geachtet werden.

Häufigkeit nicht bekannt: Gastrointestinale Hämorrhagie.

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

In Einzelfällen wurde über Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie berichtet.

Insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde über das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie, hier auch im Zusammenhang mit Todesfällen, berichtet. Eine besonders sorgfältige Überwachung dieser Patientengruppe ist deshalb erforderlich.

Sonstige

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

Darüber hinaus wurden bisher in Einzelfällen folgende Beobachtungen gemacht:

Allgemeines Unwohlsein, Alopezie, Angina, Asthenie, Ataxie, periphere Neuritis, Bradykardie, Diabetes mellitus, Depression, Furunkulose, Geschmacksabweichung, Gynäkomastie, Hämatemesis, Hämaturie, Hyperlipämie, Hypertonie, Impotenz, Infertilität, Katarakt, Koma, Kopfschmerz, Makuladegeneration, Ödeme, Muskelschmerzen, Neuropathie, Paralyse, Parästhesie, Quincke-Ödem, Schwindel, Somnolenz, Sehstörung, Steatorrhoe, Stomatitis, verfärbtes Haar, Urämie.

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

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: Hypoxanthin-Analogen, Urikostatikum, Xanthinoxidasehemmstoff

ATC-Code: M04 AA01

Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol verringern die Harnsäurebildung durch Hemmung des Enzyms Xanthinoxidase, das bei der Oxidation von Hypoxanthin zu Harnsäure eine wichtige Rolle spielt. Infolgedessen werden Harnsäure- und Uratspiegel in den Körperflüssigkeiten 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 sehr 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 und Verteilung

Die Resorption von Allopurinol aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt schnell; nach oraler Verabreichung ist die Substanz im Plasma nach 30–60 Minuten nachweisbar.

Etwa 1½ Stunden nach Allopurinol-Einnahme werden Allopurinol-Plasmaspitzenpiegel erreicht, die jedoch schnell abfallen, so dass nach ca. 6 Stunden kaum noch Allopurinol im Plasma nachweisbar ist. Oxipurinol-Plasmaspitzenwerte werden etwa 3–5 Stunden nach der oralen Allopurinol-Einnahme gemessen. Eine gastrale Absorption erfolgt nicht, die günstigsten Absorptionsbedingungen 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 Verabreichung von 300 mg Allopurinol an 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.

Das 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.

Metabolismus und Elimination

Allopurinol wird durch die Xanthinoxidase und Aldehydoxidase schnell (Halbwertszeit ca. 2 Stunden) zu Oxipurinol (Alloxanthin) oxidiert, das ein ähnlich starker Hemmer der Xanthinoxidase ist, aber langsamer an das Enzym gebunden wird.

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 Arzneimittels unverändert ausgeschieden werden. Etwa 20 % des verabreichten Allopurinols werden nach 48–72 Stunden in den Faeces gefunden. Oxipurinol wird nach tubulärer Rückresorption unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Oxipurinol ist individuell sehr verschieden. Sie beträgt bei gesunden Personen 18–43 Stunden, in Einzelfällen, während einer purinfreien Ernährung, bis zu 70 Stunden. Nierenfunktionseinschränkungen führen zu einer Verlängerung der Oxipurinol-Eliminationshalbwertszeit.

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 10–20 ml/min wurden nach Gabe von 300 mg Allopurinol/Tag über einen längeren Zeitraum Oxipurinol-Plasmakonzentrationen von 30 mg/l gemessen. Das ist in etwa die Konzentration, die nach Gabe von 600 mg Allopurinol/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht wird. Bei Verabreichung von Allopurinol an Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion sind deshalb die entsprechenden Dosierungsempfehlungen (siehe 4.2) zu beachten.

Diese substanzeigene Langzeitwirkung ermöglicht die Einmal-am-Tag-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 überwiegend 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.

Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von 100 mg und 300 mg Allopurinol beträgt zwischen 67 % und 90 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeitanwendung von Allopurinol in Tierversuchen kam es bei hohen Dosierungen zur Ausfällung von Xanthin-Präzipitaten, die zu Veränderungen in den harnableitenden Organen führten.

Die bisher durchgeführten *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungen erbrachten keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potential.

In Tierversuchen traten bei einer von drei untersuchten Tierarten (Maus) bei Dosen ab 50 mg/kg Körpergewicht am 10. Trächtigkeitstag teratogene Effekte auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.]

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 Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zyloric 100 mg
Blisterpackung mit 100 Tabletten
Klinikpackung mit 5 × 100 Tabletten

Zyloric 300 mg
Blisterpackungen mit:
28 Tabletten
50 Tabletten
100 Tabletten
Klinikpackung mit 10 × 28 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel
Münchener Straße 15
06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0
Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zyloric 100 mg: 6102019.00.00
Zyloric 300 mg: 6102019.01.00

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

Zyloric 100 mg: 12.09.1997/07.07.2008
Zyloric 300 mg: 15.09.1997/07.07.2008

10. STAND DER INFORMATION

06.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt