

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL****Cellidrin® 100 mg** Tabletten**Cellidrin® 300 mg** Tabletten**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Cellidrin® 100 mg*

Wirkstoff: Allopurinol

1 Tablette enthält 100 mg Allopurinol.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Sorbitol

Cellidrin® 300 mg

Wirkstoff: Allopurinol

1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

Sonstige Bestandteile: Lactose, Sorbitol

Chemische Bezeichnung

1 H-Pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ol

Summenformel $C_6H_4N_4O$ **Molekulargewicht**

136,11

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

weiße, runde Tabletten mit Bruchrille

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete***Cellidrin® 100 mg*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

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

*Cellidrin® 300 mg*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 mani-

festen Gicht, Urat-Nephropathie, Auflösung und Verhütung von Harnsäuresteinen sowie zur Verhinderung der Bildung von Calciumoxalatsteinen bei gleichzeitiger Hyperurikämie

– Sekundäre Hyperurikämie unterschiedlicher Genese

4.2 Dosierung und Art der Anwendung*Cellidrin® 100 mg*Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten werden täglich 1 bis 3 Tabletten Cellidrin® 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 Cellidrin® 100 mg gesteigert werden (entsprechend 600 mg bis 800 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxypurinolspiegel 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 Cellidrin® 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 Serumoxypurinolspiegel 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.

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.

*Cellidrin® 300 mg*Erwachsene

In Abhängigkeit von den aktuellen Serum-Harnsäurewerten wird täglich 1 Tablette Cellidrin® 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 Cellidrin® 300 mg gesteigert werden (entsprechend 600 mg Allopurinol). Hierfür ist der Serum-Oxypurinolspiegel 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 Cellidrin® 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 Wirkstoffgehalts ist Cellidrin® 300 mg für Kinder sowie Patienten

ten 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 unterkaut 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 Allopurinol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zusätzlich für Cellidrin® 300 mg:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Fälle von lebensbedrohlichen Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)) wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Allopurinol berichtet. 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 SJS oder TEN ist in den ersten Behandlungswochen am höchsten. Wenn Anzeichen oder Symptome für ein SJS oder eine TEN auftreten (z. B. ein progredienter Hautausschlag, oft mit Blasenbildung oder begleitenden Schleimhautläsionen), muss die Therapie mit Cellidrin® 100 mg /-300 mg beendet werden. Der Verlauf von SJS und TEN wird maßgeblich von der frühzeitigen Diagnosestellung und dem sofortigen Absetzen aller verdächtigen Arzneimittel bestimmt, d. h. frühzeitiges Absetzen verbessert die Prognose.

Nach Auftreten eines SJS oder einer TEN in Zusammenhang mit der Anwendung von Cellidrin® 100 mg/-300 mg darf der Patient

nie wieder mit Allopurinol behandelt werden.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Hautausschlag, ist Cellidrin® 100 mg/-300 mg sofort abzusetzen.

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 Purin Gehalt (z. B. Innereien wie Bries, Niere, Hirn, Leber, Herz und Zunge sowie Fleischextrakt) und Alkohol (insbesondere Bier, da hierdurch Guanotin, ein Ribonukleosid, aufgenommen wird, das den Harnsäurespiegel stark erhöht) sollten vermieden werden.

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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung). 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 Gichtnieren 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 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“).

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 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cellidrin® 100 mg/-300 mg nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Allopurinol verlangsamt die Elimination von Probenecid.
- Die Wirksamkeit von Allopurinol wird durch Gabe der urikosurisch wirkenden Arzneistoffe Sulfinpyrazon, Probenecid, Benzbromaron oder Salicylaten in hohen Dosen herabgesetzt.
- 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.
- Mit dem Auftreten allergischer Reaktionen (Hautausschlägen) auf Ampicillin oder Amoxicillin ist bei gleichzeitiger Allopurinol-Gabe häufiger zu rechnen. Deshalb sollten – wenn möglich – Patienten unter Allopurinol-Therapie andere Antibiotika erhalten.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Captopril kann, insbesondere bei chronischem Nierenversagen, die Gefahr von Hautreaktionen erhöht werden.
- Antikoagulantien vom Cumarin-Typ können in ihrer Wirkung verstärkt werden. Es ist daher eine häufigere Kontrolle der Blutgerinnung erforderlich und ggf. eine entsprechende Dosisreduktion des Cumarin-Derivates notwendig.
- Insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion kann die hypoglykämische Wirkung des Antidiabetikums Chlorpropamid durch die gleichzeitige Gabe von Allopurinol verlängert werden, was eine Dosisreduktion erforderlich macht.
- 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.
- Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazon, Alkylhalogenide) treten Blutbildveränderungen häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe. Blutbildkontrollen sind daher in kurzen Zeitintervallen durchzuführen.
- Die Plasmahalbwertszeit von Vidarabin 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.



- Die Plasmakonzentration von Ciclosporin kann unter Allopurinol-Gabe erhöht sein. Die Möglichkeit eines häufigeren Auftretens von Ciclosporin-Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen.
- Allopurinol kann die Metabolisierung von Phenytoin in der Leber beeinträchtigen; ob diesem Befund eine klinische Bedeutung zukommt, ist bisher nicht bekannt.

4.6 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.

Stillzeit:

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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 den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurde *gelegentlich* über das Auftreten von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie berichtet. Eine besonders sorgfältige Überwachung dieser Patientengruppe ist deshalb erforderlich.

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

Sehr selten wurde über Blutbildveränderungen wie Leukopenie, Leukozytose, Granulozytose und Eosinophilie berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems *Überempfindlichkeitsreaktionen können sich wie folgt äußern:*

Hautreaktionen, die mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgie und Eosinophilie – wie Stevens-Johnson- und Lyell-Syndrom – einhergehen, kommen *selten* vor. Ebenfalls selten vorkommende, damit verbundene Vaskulitis und Gewebereaktionen können sich auf verschiedene Weise manifestieren, einschließlich Hepatitis, interstitieller Nephritis und sehr selten Krampfanfällen. Wenn sich solche Erscheinungen, die jederzeit während der Therapie auftreten können, zeigen, muss Cellidrin® sofort und für immer abgesetzt werden. Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

Ferner wurden bisher sehr selten 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.

Wenn bisher generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen auftraten, bestanden insbesondere bei tödlichen Verläufen im Allgemeinen Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen.

Sehr selten wurde über akuten anaphylaktischen Schock berichtet.

Stoffwechsel und Ernährungsstörungen *Sehr selten:*

- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie

Psychiatrische Erkrankungen:

Sehr selten:

- Depression

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten:

- Ataxie
- periphere Neuritis
- Geschmacksabweichung
- Koma
- Kopfschmerz
- Neuropathie
- Paralyse
- Schwindel
- Somnolenz
- Parästhesie

Augenerkrankungen

Sehr selten:

- Katarakt
- Makula-Degeneration
- Sehstörung

Herzkrankungen

Sehr selten:

- Bradykardie

Gefäßerkrankungen

sehr selten:

- Hypertonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten:

- Angina

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

sehr selten:

- Hämatemesis
- Steatorrhoe
- Stomatitis

Übelkeit, Brechreiz und Durchfall können auftreten. Insbesondere bei magenempfindlichen Patienten sollte auf gewissenhafte Einnahme nach dem Essen mit genügender Trinkmenge geachtet werden.

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 der Haut und des Unterhautzellgewebes

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 Cellidrin® 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.

Sehr selten:

- Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) (siehe Abschnitt 4.4)
- Alopezie
- Furunkulose
- Quincke-Ödem
- verfärbtes Haar

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr selten:

- Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten:

- Hämaturie
- Urämie

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten:

- Gynäkomastie
- Impotenz
- Infertilität

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten:

- allgemeines Unwohlsein
- Asthenie
- Ödeme

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-Ver-



hältnisses 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-Amido-transferase, 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

oralen 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 ausgeschie-

den werden. Etwa 20 % des verabreichten Allopurinols wird 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 purin-freien 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 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung) zu beachten.

Diese substanz eigene 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 %.

Eine im Jahr 1988 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden (Untersucher: Mc Knight Laboratories, Hamburg) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

für den Arzneistoff Allopurinol:

	Testpräparat/ Cellidrin® 300 mg	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration C_{max} (µg/ml):	1,975 ± 0,458	1,979 ± 0,602
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration t_{max} (h):	1,17 ± 0,49	1,08 ± 0,75
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve AUC (µg/ml · h):	4,961 ± 1,428	5,326 ± 1,880

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

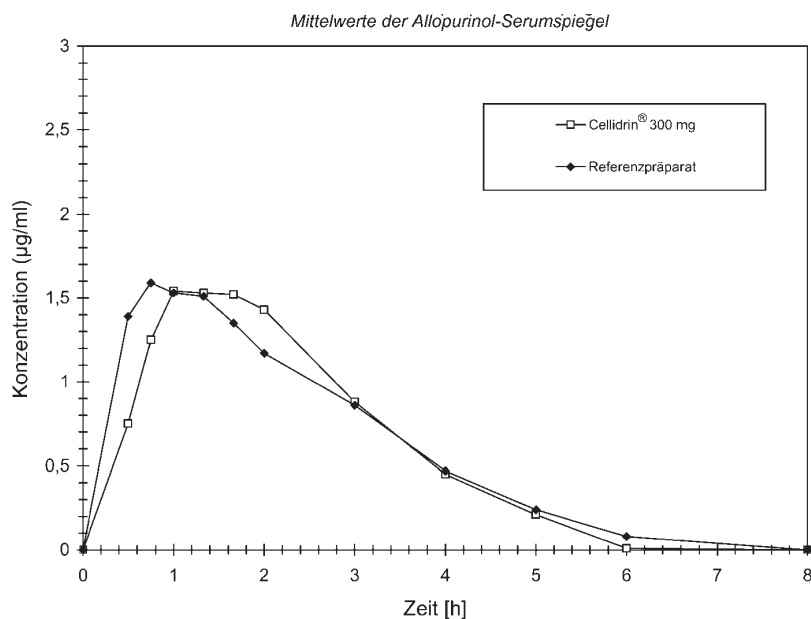


Abbildung 1: Mittelwerte der Allopurinol-Serumspiegel

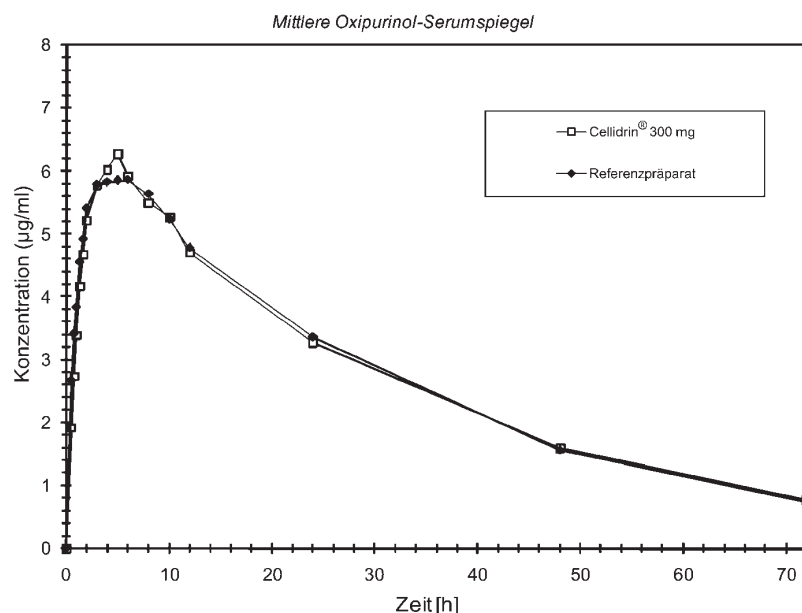


Abbildung 2: Mittelwerte der Oxipurinol-Serumspiegel

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 1).

für den Arzneistoff Oxipurinol:

	Test- präparat/ Cellidrin® 300 mg	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration C_{max} (µg/ml):	6,610 ± 1,246	6,335 ± 0,956
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration t_{max} (h):	5,00 ± 1,86	4,61 ± 1,87
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve AUC (µg/ml · h):	224,1 ± 66,9	224,8 ± 59,1

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm (siehe Abbildung 2).

Bioäquivalenz zwischen Test- und Referenzpräparat sowohl hinsichtlich Allopurinol als auch des Metaboliten Oxipurinol.

Cellidrin® 100 mg

Die Ergebnisse der Bioverfügbarkeitsuntersuchung für Cellidrin® 300 mg sind auf Cellidrin® 100 mg übertragbar, da die Rezepturen beider Arzneimittel alliquot sind.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Langzeitanwendung von Allopurinol in Tierversuchen kam es bei hohen Dosierungen zur Ausfällung von Xanthin-Präzipita-

ten, 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, Povidon, Macrogol (400), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Sorbitol-Lösung 70 % (kristallisierend), hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Cellidrin® 100 mg/-300 mg Tabletten beträgt 5 Jahre.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Cellidrin® 100 mg
OP mit 100 Tabletten

Cellidrin® 300 mg
OP mit 30 Tabletten
OP mit 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HENNIG ARZNEIMITTEL GmbH & Co. KG
Liebigstraße 1-2
65439 Flörsheim am Main
Telefon: (0 61 45) 5 08-0
Telefax: (0 61 45) 5 08-1 40
info@hennig-am.de
http://www.hennig-am.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Cellidrin® 100 mg Tabletten
1993.00.00

Cellidrin® 300 mg Tabletten
1993.01.00



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 02.03.1982

Datum der Verlängerung der Zulassung:
19.07.2002

10. STAND DER INFORMATION

01/2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt