

## Fachinformation (Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

### 1. Bezeichnung: Apurin 300mg- Tabletten

---

#### 2. Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):

1 Tablette enthält 300 mg Allopurinol.

#### 3. Darreichungsform:

Tabletten

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete:

Behandlung und Prophylaxe der primären Hyperurikämie und Gicht mit und ohne renale Komplikationen.

Unter gleichzeitiger Alkalisierung des Harnes Auflösung von Harnsäuresteinen und Rezidivprophylaxe bei Harnsäure- und Calciumoxalatsteinen.

Sekundäre Hyperurikämie, wenn sich die auslösende Ursache nicht ausschalten läßt. Therapie und Prophylaxe der akuten hyperurikämischen Niereninsuffizienz bei Zytostatika- oder Strahlenbehandlung maligner Neubildungen.

Hyperurikämie- und Gichtprophylaxe bei Null-Diät.

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

##### Dosierung

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

Die mittlere Anfangsdosis liegt bei 300–400 mg/Tag.

Bei schwerem Krankheitsbild kann die Dosis auf 600 bis maximal 900 mg täglich erhöht werden. Nach Abbau der Harnsäuredepots reicht normalerweise eine Erhaltungsdosis von 100–300 mg/Tag aus. Nur eine konsequent durchgeführte Dauertherapie schützt vor Gichtanfällen und hyperurikämischen Komplikationen.

Bei Patienten, die wegen Leukämien, maligner Lymphome oder rasch wachsender, ausgedehnter solider Tumoren mit Strahlen oder Zytostatika behandelt werden, kann der Harnsäurespiegel besonders am Anfang der Behandlung extrem hohe Werte erreichen. In solchen Fällen ist mindestens in den ersten 3–4 Tagen dieser Therapie eine hohe Dosis von täglich 600 bis 900mg Allopurinol bei reichlicher Flüssigkeitsaufnahme zu empfehlen, um einer Nierenschädigung vorzubeugen. Später sollte die Dosierung den Harnsäurewerten angepaßt werden.

Die Anwendung bei Kindern ist selten indiziert. Kinder unter 15 Jahren erhalten täglich 10–20 mg/kg Körpergewicht Allopurinol.

##### **Niereninsuffizienz:**

Allopurinol 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. Einen Anhaltspunkt dafür gibt folgendes Schema:

**Serumkreatininkonzentration Dosierung**

normal	300 mg/Tag
2 mg/dl (177 µmol/l)	150 mg/Tag
4 mg/dl (354 µmol/l)	100 mg/Tag
8 mg/dl (710 µmol/l)	100 mg im 2-Tages-Intervall

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

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

**Art der Anwendung**

Nach der(n) Mahlzeit(en) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

**4.3 Gegenanzeigen:**

Überempfindlichkeit gegenüber Allopurinol. Schwere Nierenfunktionsstörungen. Patienten mit primärer Hämochromatose; gleichzeitige Eisenmedikation.

Kindern sollte Allopurinol nur bei Vorliegen maligner Erkrankungen und angeborenen Defekten des Purinstoffwechsels verabreicht werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darf Allopurinol nur mit reduzierter Dosis angewendet werden.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:**

Allopurinol hat keinen Einfluß auf den Verlauf eines akuten Gichtanfalls.

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 Anfallstherapie eingeleitet werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bedürfen einer reduzierten Dosis sowie einer sorgfältigen Überwachung.

Das Harnvolumen sollte bei Nephrolithiasis und Gichtniere mindestens 2 Liter pro Tag betragen, außerdem soll der Harn auf einen pH von 6,4–6,8 eingestellt werden.

Bei Auftreten von Hautreaktionen oder anderen schwerwiegenden Nebenerscheinungen ist die Therapie mit Allopurinol sofort abzusetzen. Eine regelmäßige Blutbildkontrolle wird empfohlen.

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:**

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mercaptopurin (Zytostatikum) oder Azathioprin (Immunsuppressivum) muß deren Dosis auf  $\frac{1}{3}$  bis  $\frac{1}{4}$  der üblichen Dosis gesenkt werden, da ihr Abbau durch Allopurinol gehemmt wird.

Die Gefahr von Blutbildschäden unter einer Zytostatika-Therapie kann durch gleichzeitige Gabe von Allopurinol erhöht werden. Mit Cyclophosphamid kann unter Umständen eine Knochenmarksdepression auftreten.

Die Wirkung von Antikoagulantien des Cumarin-Typs kann durch Allopurinol verstärkt werden.

Orale Antidiabetika können verlängerte Halbwertszeiten aufweisen. Das Risiko des Auftretens von Hautreaktionen ist bei gleichzeitiger Behandlung mit Ampicillin oder Amoxicillin erhöht.

Bei bestehender Niereninsuffizienz kann die Chlorpropamidausscheidung durch Allopurinol verzögert werden. Durch die gleichzeitige Anwendung von Urikosurika kann die therapeutische Wirkung von Allopurinol verringert werden.

Die Elimination von Probenecid wird durch Allopurinol verlangsamt.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit:**

Bisher liegen in der Standardliteratur keine Untersuchungsergebnisse vor, die auf eine Teratogenität bei Tier oder Mensch schließen lassen. Es wurde jedoch ein Eingriff in den Purin- und Pyrimidin-Aufbau und die Hemmung verschiedener Enzyme nachgewiesen, sodaß von einer Anwendung in der Schwangerschaft abgesehen werden sollte.

Allopurinol und Oxypurinol gehen in die Muttermilch über, daher muß bei einer notwendigen Einnahme vor der Therapie abgestellt werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:**

Dieses Arzneimittel kann, insbesondere bei Behandlungsbeginn, Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol, das Reaktionsvermögen beeinträchtigen. Aufgrund dieser Wirkung und den möglichen, zentralnervösen Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit und Kopfschmerzen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

#### **4.8 Nebenwirkungen:**

Bei allgemein guter Verträglichkeit 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.

Gelegentlich kommen Hautreaktionen vor, die zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten können. In solchen Fällen ist Allopurinol sofort abzusetzen.

In seltenen Fällen, insbesondere bei gleichzeitig bestehenden Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen kann es zu schweren generalisierten Überempfindlichkeiten kommen. Dies sind Hautreaktionen, die mit Exfoliation, Fieber, Lymphadenopathie, Arthralgie und/oder Eosinophilie – wie Stevens-Johnson-Syndrom und/oder Lyell-Syndrom einhergehen können.

Es kann aber auch zu Vaskulitiden und Gewebsreaktionen kommen, die sich auf verschiedene Weise manifestieren, z.B. als Hepatitis und interstitielle Nephritis. Wenn sich solche Erscheinungen, die jederzeit während der Therapie auftreten können, zeigen, muß Allopurinol sofort und für immer abgesetzt werden. Zur Behandlung haben sich Kortikosteroide bewährt.

Einzelne Fälle von Nierenversagen wurden bei Hypertonikern unter gleichzeitiger Gabe von Allopurinol und Thiaziddiuretika beobachtet. Sehr selten wurde eine granulomatöse Hepatitis ohne offensichtlichen Nachweis einer stärker generalisierten Überempfindlichkeit beschrieben. Sie zeigte sich reversibel nach Absetzen von Allopurinol. Vereinzelt wurde über eine vorübergehende Leukozytopenie und Thrombozytopenie, insbesondere bei Leber- und Nierenfunktionsstörungen sowie über pathologische Leberfunktionswerte berichtet. Außerdem wurde vereinzelt über Alopezie und Entwicklung von Xanthinsteinen berichtet.

#### **4.9 Überdosierung:**

*Symptome:* Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Schwindelgefühl. Nach allgemein unterstützenden Maßnahmen kann es zur Erholung kommen.

Massive Resorption von Allopurinol kann zu einer beträchtlichen Hemmung der Xanthinoxidase-Aktivität führen. Dies ist jedoch nur dann von klinischer Bedeutung, wenn gleichzeitig 6-Mercaptopurin und/oder Azathiopin gegeben wird. Ausreichende Flüssigkeitszufuhr zur Aufrechterhaltung optimaler Diurese erleichtert die Ausscheidung von Allopurinol und seinen Metaboliten. Hämodialyse kann in Betracht gezogen werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften:

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften:

Bei oraler Verabreichung einer Einzeldosis von Allopurinol wird die maximale Plasmakonzentration zwischen 2 und 6 Stunden nach Einnahme erreicht.

Im Serum wird Allopurinol rasch (Halbwertszeit 2–3 Stunden) in den hydroxylierten Metaboliten Oxipurinol (= Alloxanthin) umgewandelt, der eine lange Halbwertszeit von 18 bis 30 Stunden hat und einen wesentlichen Beitrag zur harnsäuresenkenden Wirkung liefert.

Allopurinol und Oxypurinol liegen im Serum in freier Form vor und werden nicht an Proteine gebunden.

Allopurinol wird überwiegend im Harn ausgeschieden (<10% in unveränderter Form).

### 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.

In Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus wurden keine Hinweise auf ein tumorerzeugendes Potential von Allopurinol gefunden.

Mutagenitätsprüfungen wurden mit Allopurinol nicht durchgeführt. Eine Bewertung möglicher mutagener Wirkungen kann nicht vorgenommen werden.

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

Über die Bedeutung dieser Erkenntnisse für den Menschen liegen keine Erfahrungen vor.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

**6.1 Hilfsstoffe:** Cellulose Pulver, Povidone K 25, Macrogol 4000, Crospovidone, Talcum, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, gereinigtes Wasser

**6.2 Inkompatibilitäten:** keine bekannt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit:** 60 Monate

**6.4 Besondere Lagerungshinweise:** Nicht über 25° C lagern. Lichtschutz erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses:** Alu / Blisterpackung 30 und 90 Stück.

**6.6 Hinweise für die Handhabung:** keine

**7. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers:**  
Hexal Pharma GmbH, Wien

**8. Zulassungsnummer:** 16.227

**9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 18. Oktober 1993

**10. Stand der Information:** Juni 2003

**11. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.