

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Allopurinol AB 100 mg comprimés

Allopurinol AB 300 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'allopurinol.

Chaque comprimé contient 300 mg d'allopurinol

Excipients (à effet notoire) : lactose monohydraté

Chaque comprimé de 100 mg contient 46,22 mg du lactose monohydraté.

Chaque comprimé de 300 mg contient 138,65 mg du lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

#### Comprimés de Allopurinol AB 100 mg

Blanc à blanc cassé, rond (diamètre 8 mm), comprimés non pelliculés biconvexes avec les inscriptions «A» et «1» séparés par une ligne de partition d'un côté et lisse de l'autre côté. La ligne de partition est seulement pour simplifier la rupture de sorte que la déglutition est plus facile et ne pas distribuer la tablette à doses égales.

#### Comprimés de Allopurinol AB 300 mg

Blanc à blanc cassé, rond (diamètre 11,5 mm), comprimés non pelliculés biconvexes avec les inscriptions «A» et «3» séparés par une ligne de partition d'un côté et lisse de l'autre côté. La ligne de partition est seulement pour simplifier la rupture de sorte que la déglutition est plus facile et ne pas distribuer la tablette à doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Toute forme d'hyperuricémie non contrôlée par un régime, incluant les hyperuricémies secondaires de différentes étiologies et les complications cliniques des états hyperuricémiques, en particulier la goutte, les néphropathies uriques et le traitement et la prévention de la lithiase urique.
- Traitement des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques lorsque les hydratation, les précautions diététiques et autres mesures similaires ont échoué.

Enfants et adolescents

- Hyperuricémie secondaire de différentes étiologies,
- Néphropathie urique au cours de traitement d'une leucémie,
- Déficit enzymatique héréditaire, syndrome de Lesch-Nyhan (déficience partielle ou totale en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase) et déficit en adénine phosphoribosyltransférase.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie :

#### Adultes :

2 à 10 mg/kg de poids corporel/jour ou 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères. Le traitement par Allopurinol AB doit être instauré à faible dose, par exemple 100 mg/jour, pour réduire le risque d'effets indésirables, et la dose ne doit être augmentée que si l'uricémie n'est pas baissée de manière satisfaisante. Une prudence particulière s'impose en cas d'altération de la fonction rénale (voir *Recommandations de dosage en cas d'insuffisance rénale*).

#### Population pédiatrique (jusqu'à 15 ans)

10 à 20 mg/kg de poids corporel/jour, jusqu'à une dose maximale de 400 mg par jour, fractionnés en 3 doses. L'allopurinol est rarement indiqué chez l'enfant excepté en cas de pathologie maligne, en particulier en cas de leucémie et dans certains troubles enzymatiques, par exemple syndrome de Lesch-Nyhan.

#### Personnes âgées :

Aucune recommandation posologique particulière ; la plus faible dose assurant une diminution satisfaisante de l'uricémie doit être utilisée. Voir les recommandations du paragraphe *Recommandations de dosage en cas d'insuffisance rénale* (voir aussi la rubrique 4.4).

#### Recommandations de dosage en cas d'insuffisance rénale :

L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par le rein ; une altération de la fonction rénale peut donc entraîner la rétention de la molécule et/ou de ses métabolites. Les demi-vies plasmatiques peuvent alors être prolongées. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine selon le schéma suivant :

<u>Clairance de la créatinine</u>	<u>Posologie</u>
>20 ml/	Posologie usuelle
10-20 ml/min	100-200 mg par jour
<10 ml/min	100 mg/jour ou allongement de l'intervalle entre 2 doses

Une attention particulière sera portée en cas d'insuffisance rénale, afin d'instaurer le traitement à la dose maximale de 100 mg/jour et de n'augmenter la dose que si la réponse du taux sérique et/ou urinaire d'urate n'est pas satisfaisante. En cas d'insuffisance rénale grave, il peut être préférable d'utiliser une dose inférieure à 100 mg/jour ou d'espacer les doses de 100 mg de plus d'un jour.

Si un suivi de la concentration plasmatique d'oxipurinol est possible, la posologie devra être adaptée de façon à maintenir les concentrations plasmatiques d'oxipurinol en dessous de 100 Micromoles/litre (15,2 microgrammes/ml).

#### Recommandations de dosage en cas de dialyse rénale :

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés par la dialyse rénale. Si une dialyse est pratiquée en deux à trois séances par semaine, il conviendra d'envisager une posologie de 300 à 400 mg d'allopurinol immédiatement après chaque dialyse et sans autre administration entre les séances.

#### Dosage en cas d'insuffisance hépatique :

La posologie devra être réduite chez l'insuffisant hépatique. Il est recommandé de contrôler périodiquement la fonction hépatique, en particulier au début du traitement.

Traitement de conditions avec formation accrue d'urate (néoplasmes, syndrome de Lesch-Nyhan) :

Il est recommandé de corriger l'hyperuricémie et/ou l'hyperuricosurie existantes par un traitement par l'allopurinol avant de commencer le traitement cytotoxique. Il est important d'assurer une hydratation adéquate pour maintenir une diurèse optimale et pour accroître la solubilité de l'urate urinaire/acide urique par alcalinisation de l'urine. La posologie de l'allopurinol administrée sera aussi faible que possible.

En cas de néphropathie urique ou d'une autre pathologie affectant la fonction rénale, suivre les recommandations posologiques du paragraphe *Recommandations de dosage en cas d'insuffisance rénale*.

Ces recommandations permettront de réduire le risque de dépôt de xanthine et/ou d'oxipurinol susceptible de compliquer le tableau clinique. (Voir rubriques 4.5 et 4.8).

*Conseil pour la surveillance :*

La posologie doit être adaptée en fonction des concentrations sériques d'urate et des concentrations urinaires d'urate /acide urique mesurées à intervalles appropriés.

Mode d'administration :

Voie orale

Allopurinol AB peut être pris par voie orale en une prise par jour. Pour améliorer la tolérance gastrointestinale, Allopurinol AB doit être pris après un repas. Si la dose quotidienne dépasse 300 mg et qu'une intolérance gastro-intestinale est évidente, un fractionnement de la dose en plusieurs prises peut être approprié.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

*Crises de goutte aiguës :*

ne jamais commencer le traitement par l'allopurinol avant régression complète d'une crise de goutte aiguë, car de nouvelles crises pourraient survenir.

Au début du traitement par l'allopurinol, comme avec les agents uricosuriques, une crise de goutte aiguë pourra être déclenchée. Il est donc conseillé d'administrer à titre prophylactique un anti-inflammatoire approprié ou de la colchicine pendant au moins un mois. Consulter la littérature pour la posologie et les précautions à prendre.

Si une crise aiguë survient chez un patient prenant de l'allopurinol, le traitement doit être maintenu à la même dose et la crise aiguë doit être traitée avec un anti-inflammatoire approprié.

Le traitement par allopurinol doit être *immédiatement* arrêté en cas d'éruption cutanée ou d'apparition d'un autre signe de sensibilité. La posologie doit être réduite chez les insuffisants hépatiques ou rénaux (voir rubrique 4.2). L'allopurinol sera utilisé avec précaution chez les patients traités pour une hypertension ou une insuffisance cardiaque, par exemple par diurétiques ou inhibiteurs de l'ECA, en raison de la coexistence possible d'une altération de la fonction rénale.

L'hyperuricémie asymptomatique en soi n'est généralement pas une indication au traitement par

l'allopurinol. Une modification des apports hydriques et des mesures diététiques associés à l'élimination du facteur déclenchant peuvent permettre de corriger l'hyperuricémie.

*Dépôt de xanthine :*

En cas d'une formation accrue d'acide urique (par exemple maladies malignes et leur traitement, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration urinaire absolue de xanthine peut suffire dans de rares cas, augmenter suffisamment pour induire la formation de dépôts dans les voies urinaires. Ce risque peut être prévenu par une hydratation suffisante pour obtenir une dilution urinaire optimale.

*Calculs rénaux d'acide urique :*

Administré de façon appropriée, l'allopurinol permet la dissolution de volumineux calculs d'acide urique, avec une faible possibilité d'impact dans l'urèthre. Dans le traitement de la goutte et des lithiases uriques, le volume d'urine produit doit être d'au moins 2 litres par jour et le pH urinaire doit être maintenu entre 6,4 et 6,8.

*Syndrome d'hypersensibilité, SSJ et NET :*

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se présenter sous de nombreuses formes diverses, incluant un exanthème maculo-papuleux, un syndrome d'hypersensibilité (également connu sous le nom de « DRESS ») et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/une nécrolyse épidermique toxique (NET). Ces réactions constituent des diagnostics cliniques et leur présentation clinique reste la base de toute prise de décision. Si ces réactions surviennent à tout moment pendant le traitement, arrêter immédiatement le traitement par allopurinol. Ne pas reprendre le traitement chez les patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité ou un SSJ/une NET. L'administration de corticostéroïdes peut s'avérer bénéfique pour contrôler les réactions d'hypersensibilité au niveau de la peau.

*Insuffisance rénale chronique*

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de diurétiques, en particulier les thiazidiques, peuvent présenter un risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité, y compris SJS / TEN associées à l'allopurinol. Une vigilance accrue pour les signes du syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ / TEN est nécessaire et le patient doit être informé de la nécessité d'arrêter le traitement immédiatement et de manière permanente dès l'apparition des symptômes (voir rubrique 4.8).

*Allèle HLA-B\*5801 :*

On a constaté que la présence de l'allèle HLA-B\*5801 était associée à un risque de développer un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ/une NET pendant le traitement par allopurinol. La fréquence de l'allèle HLA-B\*5801 varie largement selon les populations ethniques : jusqu'à 20 % au sein de la population Han, environ 12 % au sein de la population coréenne et 1 à 2 % chez les individus d'origine japonaise ou européenne.

Le dépistage de HLA-B \* 5801 doit être envisagé avant le début du traitement par l'allopurinol dans les sous-groupes de patients où la prévalence de cet allèle est connue. L'insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si aucun génotypage HLA-B \* 5801 n'est disponible chez les patients d'origine han chinoise, thaïlandaise ou coréenne, les bénéfices doivent être évalués et considérés supérieurs aux risques potentiels avant le début du traitement. L'utilisation du génotypage n'a pas été établie dans d'autres populations de patients.

Si le patient est un porteur connu de HLA-B \* 5801 (en particulier chez les personnes d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne, l'allopurinol ne doit pas être instauré à moins qu'il n'existe d'autres options thérapeutiques raisonnables et que les bénéfices semblent dépasser les risques)

Une vigilance accrue pour les signes de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ / NET est nécessaire et le patient doit être informé de la nécessité d'arrêter le traitement dès l'apparition des symptômes.

SSJ / NET peut toujours survenir chez les patients qui se sont révélés négatifs pour HLA-B \* 5801 indépendamment de leur origine ethnique.

#### *Troubles thyroïdiens*

Une augmentation de la TSH (> 5,5 UI / mL) a été observée chez des patients traités à long terme par l'allopurinol (5,8%) dans le cadre d'une étude d'extension à long terme en ouvert. La prudence s'impose lorsque l'allopurinol est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne.

#### *Lactose*

Les comprimés Allupurinol AB contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### *Sodium*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement «sans sodium»..

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### *6-mercaptopurine et azathioprine :*

En cas d'administration concomitante avec l'allopurinol, la dose de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être réduite à 25 % de la dose habituelle. L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase et le métabolisme de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine. Les concentrations sériques de ces médicaments peuvent atteindre des niveaux toxiques sans réduction de la dose.

#### *Vidarabine (adénine arabinoside) :*

La demi-vie plasmatique de la vidarabine semble être allongée en présence d'allopurinol. La prudence est recommandée en cas d'association afin de déceler tout effet toxique accru.

#### *Salicylates et uricosuriques :*

L'oxipurinol, principal métabolite de l'allopurinol thérapeutiquement actif, est excrété par le rein de manière similaire aux urates. Les médicaments ayant une activité uricosurique, comme le probénécide, ou des doses élevées de salicylate, peuvent accélérer l'excrétion de l'oxipurinol. Ceci peut réduire l'activité thérapeutique de l'allopurinol. Il convient d'en évaluer l'importance clinique au cas par cas.

#### *Chlorpropamide :*

Chez l'insuffisant rénal risque de prolongation de l'activité hypoglycémiante car l'allopurinol et le chlorpropamide entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale.

#### *Anticoagulants coumariniques :*

Une augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques a été rapportée, rarement, en cas de co-administration avec l'allopurinol ; tous les patients recevant des anticoagulants doivent donc être étroitement surveillés.

#### *Phénytoïne :*

L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, la significativité clinique du phénomène n'a pas été démontrée.

#### *Théophylline :*

Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme d'interaction peut s'expliquer par l'implication de la xanthine oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. La théophyllinémie doit être contrôlée chez les patients commençant un traitement par l'allopurinol ou augmentant leur dose d'allopurinol.

#### *Ampicilline/Amoxicilline :*

Un risque accru d'exanthème a été rapporté lors de l'administration simultanée d'ampicilline ou d'amoxicilline et d'allopurinol, par comparaison à des patients non soumis à cette association. La cause n'en a pas été identifiée. Dans la mesure du possible, choisir un autre anti-infectieux que l'ampicilline ou l'amoxicilline chez les patients traités par allopurinol.

#### Cytostatique

Avec l'administration d'allopurinol et de cytostatiques (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), les dyscrasies sanguines apparaissent plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules.

La surveillance de la numération sanguine doit donc être effectuée à intervalles réguliers.

#### *Cyclosporine :*

Une augmentation possible de la concentration plasmatique de cyclosporine en cas d'association avec l'allopurinol a été rapportée. Il convient de prendre en compte la possibilité d'une toxicité accrue de la cyclosporine en cas d'administration concomitante.

#### *Didanosine :*

Chez des volontaires sains et des patients infectés par le VIH sous didanosine, les valeurs de C max plasmatique et d'ASC de la didanosine ont été approximativement doublées lors de traitement concomitant par l'allopurinol (300 mg par jour) sans que la demi-vie terminale en soit affectée. La co-administration de ces deux médicaments n'est généralement pas recommandée. Si une utilisation concomitante est inévitable, une diminution de la dose de didanosine peut être requise et les patients doivent être étroitement surveillés.

#### *Diurétiques*

Une interaction entre l'allopurinol et le furosémide, entraînant une augmentation des concentrations sériques d'urate et d'oxypurinol dans le plasma, a été rapportée.

Un risque accru d'hypersensibilité a été rapporté lorsque l'allopurinol est administré avec des diurétiques, en particulier des thiazidiques, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

#### *Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA):*

En cas d'administration concomitante d'allopurinol et de captopril, le risque de réactions cutanées peut être accru, notamment en cas d'insuffisance rénale chronique.

#### Hydroxyde d'aluminium

Si l'hydroxyde d'aluminium est pris en même temps, l'allopurinol peut avoir un effet atténué. L'intervalle entre les deux médicaments doit être d'au moins 3 heures.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Actuellement il n'existe pas de données en nombre suffisant pour évaluer l'innocuité au cours de la grossesse. Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont donné des résultats contradictoires (voir rubrique 5.3).

L'Allopurinol ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins qu'il n'existe aucune alternative plus sûre ou que l'affection à traiter constitue en soi un risque pour la mère et l'enfant.

### Allaitement

L'allopurinol et son métabolite l'oxipurinol sont excrétés dans le lait maternel. Des concentrations de 1,4 mg/l d'allopurinol et de 53,7 mg/l d'oxipurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez une femme traitée par 300 mg/jour d'Allopurinol. On ne dispose d'aucune information sur l'effet de l'allopurinol ou ses métabolites chez le nourrisson. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre / de s'abstenir du traitement par l'allopurinol doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme des effets indésirables tels que somnolence, vertiges et ataxie ont été rapportés chez des patients traités à l'allopurinol, il convient d'être prudent avant de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses jusqu'à être sûr que l'allopurinol n'a pas d'effets négatifs sur les prestations.

### **4.8 Effets indésirables**

Aucune documentation récente sur la détermination de l'incidence des effets indésirables n'est disponible. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose d'allopurinol administrée et d'association avec d'autres médicaments.

Les effets indésirables indiqués ci-après selon la classe d'organes et l'incidence sont des taux estimés. Pour la plupart des effets indésirables, il n'existe pas de données appropriées permettant de calculer l'incidence. Les effets indésirables rares et très rares reposent principalement sur des données postmarketing. Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence, selon la convention suivante:

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ),  
Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ),  
Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ),  
Très rare ( $< 1/10\ 000$ ),

Les effets indésirables associés à l'Allopurinol sont rares dans la population globale traitée et la plupart du temps de nature mineure. L'incidence est plus élevée en présence de troubles rénaux et / ou hépatiques.

<b>Classe Système Organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Réaction indésirable</b>
Infections et infestations	Très rare	Furoncle
Affections du sang et du système lymphatique	Très rare	Agranulocytose <sup>1</sup> Granulocytose Anémie aplastique <sup>1</sup> Thrombocytopénie <sup>1</sup> Leucopénie Leucocytose

		Éosinophilie Aplasie érythrocytaire pure
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité <sup>2</sup>
	Très rare	lymphome T angio-immunoblastique <sup>3</sup> Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Diabète sucré Hyperlipidémie
Troubles psychiatriques	Très rare	Dépression
Troubles du système nerveux	Très rare	Coma Paralyse Ataxie Neuropathie périphérique Paresthésie Somnolence Mal de tête Dysgueusie
Troubles oculaires	Très rare	Cataract Déficience visuelle Maculopathie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Vertigo
Troubles cardiaques	Très rare	Angina pectoris Bradycardie
Troubles vasculaires	Très rare	Hypertension
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Vomissement <sup>4</sup> Nausée <sup>4</sup>
	Très rare	Hématémèse Stéatorrhée Stomatite Changement d'habitude intestinale
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Test de la fonction hépatique anormal <sup>5</sup>
	Rare	Hépatite (y compris nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) <sup>5</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson syndrome/ nécrolyse épidermique toxique s <sup>6</sup>
	Très rare	Angioedème <sup>7</sup> Toxidermie Alopécie Changement de couleur des cheveux
Troubles rénaux et urinaires	Très rare	Hématurie Azotaemia

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Très rare	Infertilité masculine Dysfonction érectile Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Oedème Malaise Asthénie Pyrexie <sup>8</sup>
Investigations	Fréquent	Hormone stimulant la thyroïde du sang augmentée <sup>9</sup>

1. De très rares cas de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant une altération de la fonction rénale et / ou hépatique, renforçant le besoin de soins particuliers dans ce groupe de patients.
2. Trouble d'hypersensibilité multi-organes retardé (syndrome d'hypersensibilité ou DRESS) avec fièvre, éruptions cutanées, vascularite, adénopathie, pseudo lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie hépato-splénomégalie, anomalies des fonctions hépatiques et disparition du syndrome des canaux biliaires (destruction et disparition des voies biliaires intrahépatiques) se produisant dans diverses combinaisons. D'autres organes peuvent également être affectés (par exemple, foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon). Si de telles réactions se produisent, il peut être à tout moment pendant le traitement, l'allopurinol doit être retiré IMMÉDIATEMENT ET PERMANENT.  
La reprise du traitement ne doit pas être entreprise chez les patients présentant un syndrome d'hypersensibilité ou une SSJ / NET. Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour surmonter les réactions cutanées d'hypersensibilité. Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisées se sont produites, des troubles rénaux et / ou hépatiques ont généralement été observés, en particulier lorsque le résultat a été fatal.
3. Le lymphome à cellules T angio-immunoblastique a été décrit très rarement à la suite d'une biopsie d'une adénopathie généralisée. Il semble être réversible lors du retrait d'Allopurinol.
4. Au début des études cliniques, des nausées et des vomissements ont été rapportés. D'autres rapports suggèrent que cette réaction n'est pas un problème important et peut être évitée en prenant Allopurinol après les repas.
5. Un dysfonctionnement hépatique a été rapporté sans évidence manifeste d'hypersensibilité plus généralisée.
6. Les réactions cutanées sont les réactions les plus fréquentes et peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. Ils peuvent être prurigineux, maculopapuleux, parfois squameux, parfois purpuriques et rarement exfoliatifs, tels que le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (SSJ / NET). Le risque le plus élevé de SSJ et de RTE, ou d'autres réactions d'hypersensibilité graves, survient dans les premières semaines de traitement. Les meilleurs résultats dans la gestion de ces réactions proviennent du diagnostic précoce et de l'arrêt immédiat de tout médicament suspect. Allopurinol devrait être retiré immédiatement si de telles réactions se produisent. Après récupération à partir de réactions légères, l'allopurinol peut, si cela est souhaité, être réintroduit à une faible dose (par exemple 50 mg / jour) et augmenté progressivement. Il a été démontré que l'allèle HLA-B \* 5801 était associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol et à un syndrome SSJ / NET. L'utilisation du génotypage comme outil de dépistage pour prendre des décisions concernant le traitement par allopurinol n'a pas été établie. En cas de réapparition de l'éruption cutanée, l'Allopurinol doit être arrêté définitivement en cas d'hypersensibilité plus sévère (voir rubrique 4.8 Troubles du système immunitaire). Si vous ne pouvez pas exclure SSJ / NET ou d'autres réactions d'hypersensibilité graves, NE réintroduisez pas l'allopurinol en raison de la possibilité d'une réaction grave, voire fatale. Le diagnostic clinique de SSJ / NET reste la base de la prise de décision. Si de telles réactions se produisent à tout moment pendant le traitement, l'allopurinol doit être retiré immédiatement et de manière permanente.
7. Des cas d'œdème de Quincke ont été signalés avec et sans signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité plus généralisée.
8. Des cas de fièvre ont été rapportés avec et sans signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol plus généralisée (voir rubrique 4.8 Troubles du système immunitaire).
9. La survenue d'hormone thyroïdienne stimulante (SHT) accrue dans les études pertinentes n'a révélé aucun impact sur les taux de T4 libres ni sur les taux de SHT indiquant une hypothyroïdie subclinique.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles

Site web : [www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

L'ingestion de doses atteignant 22,5 g d'allopurinol n'a pas entraîné d'effet indésirable. Les symptômes et les signes rapportés chez un patient ayant ingéré 20 g d'allopurinol incluaient nausées, vomissements, diarrhées et vertiges. Des mesures générales de soutien ont permis au patient de récupérer. L'absorption massive d'allopurinol peut entraîner une inhibition considérable de l'activité de la xanthine oxydase qui ne devrait pas avoir d'effets indésirables sauf si elle affecte des médicaments concomitants, en particulier la 6-mercaptopurine et/ou l'azathioprine. Une hydratation adéquate, permettant de maintenir une diurèse optimale, facilite l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites. Le cas échéant procéder à une hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteur de la synthèse d'acide urique,  
Code ATC : M04A A01

#### Mécanisme d'action

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol et son métabolite principal, l'oxipurinol, abaissent la concentration plasmatique et urinaire de l'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase, enzyme qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. En complément de l'inhibition du catabolisme des purines, chez la plus part des patients hyperuricémiques, l'allopurinol ralentit la nouvelle synthèse de purine par un mécanisme de feed-back par inhibition de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase. Les autres métabolites de l'allopurinol incluent l'allopurinol-riboside et l'oxipurinol-7 riboside.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

L'allopurinol administré par voie orale est rapidement absorbé dans les voies digestives supérieures et peut être détecté dans le plasma 30 à 60 min après la prise. La biodisponibilité est de l'ordre de 67 à 90%. L'allopurinol atteint habituellement un pic plasmatique 1,5 h environ après l'administration orale mais les concentrations chutent rapidement et sont à peine détectables après 6 heures. Le pic plasmatique d'oxipurinol survient généralement 3 à 5 heures après administration orale d'allopurinol et subsiste plus longtemps.

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques étant limitée, les variations de la liaison protéinique ne provoquent pas de modification significative de la clairance. Le volume de distribution apparent de l'allopurinol est d'environ 1,6 litre/kg, ce qui suggère l'existence d'une absorption tissulaire relativement importante. Les concentrations tissulaires d'allopurinol chez l'homme ne sont pas connues mais il est probable que les concentrations maximales d'allopurinol et d'oxipurinol se retrouvent dans le foie et la muqueuse intestinale, où l'activité de la xanthine oxydase est intense.

Environ 20 % de l'allopurinol absorbé sont éliminés par les fèces en 48 à 72 heures. L'allopurinol est métabolisé essentiellement en oxipurinol par la xanthine-oxydase et l'aldéhyde-oxydase, avec moins de 10 % d'allopurinol inchangé excrété dans les urines. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 1 à 2 heures.

L'oxipurinol est un inhibiteur moins puissant que l'allopurinol de la xanthine oxydase, mais la demi-vie plasmatique de l'oxipurinol est nettement plus longue (de 13 à 30 heures). Une inhibition efficace de la xanthine oxydase est donc maintenue pendant 24 heures avec une seule dose quotidienne d'allopurinol. Lorsque la fonction rénale est normale, l'oxipurinol s'accumule progressivement jusqu'à atteindre une concentration plasmatique à l'équilibre. Les patients prenant 300 mg d'allopurinol par jour présentent généralement des concentrations plasmatiques d'oxipurinol de 5 à 10 mg par litre.

L'oxipurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa réabsorption tubulaire lui confère une demi-vie d'élimination prolongée, comprise entre 13,6 et 29 h. Les écarts importants entre ces valeurs peuvent s'expliquer par des variations dans les protocoles d'études et/ou la clairance de la créatinine des patients.

#### Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal :

La clairance de l'allopurinol et de l'oxipurinol étant fortement diminuée chez l'insuffisant rénal, le taux plasmatique est augmenté en cas de traitement prolongé. En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 20 ml/min, des concentrations plasmatiques d'oxipurinol d'environ 30 mg/l après un traitement prolongé par 300 mg d'allopurinol par jour ont été rapportées. Ceci correspond approximativement à la concentration qui serait obtenue avec des doses de 600 mg/jour chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il convient donc de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal.

#### Pharmacocinétique chez les patients âgés :

La pharmacocinétique de la substance active n'est pas modifiée, excepté en cas d'insuffisance rénale (voir *Pharmacocinétique chez les patients insuffisants rénaux*).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Mutagénicité

Les études cytogénétiques montrent que l'allopurinol n'induit pas d'aberrations chromosomiques *in vitro* dans les cellules sanguines humaines à des concentrations allant jusqu'à 100 microgrammes / ml et *in vivo* à des doses allant jusqu'à 600 mg / jour pendant une période moyenne de 40 mois.

L'allopurinol ne produit pas de composés nitrosyle *in vitro* ni n'affecte la transformation des lymphocytes *in vitro*.

Les données provenant d'études biochimiques et d'autres études cytologiques suggèrent fortement que l'allopurinol n'a aucun effet délétère sur l'ADN à aucun stade du cycle cellulaire et n'est pas mutagène.

#### Cancérogénicité

Aucune preuve de cancérogénicité n'a été trouvée chez les souris et les rats traités par l'allopurinol pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

### Tératogénicité

Lors d'une étude chez la souris, des malformations fœtales ont été relevées après l'administration intrapéritonéale de doses de 50 ou de 100 mg/kg le 10<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> jour de la gestation. En revanche, aucune malformation n'a été constatée lors d'une étude analogue menée chez la rate soumise à une dose de 120 mg/kg le 12<sup>e</sup> jour de la gestation. De vastes études effectuées à des doses d'allopurinol élevées, administrées entre les 8<sup>e</sup> et 16<sup>e</sup> jours de la gestation chez la souris (jusqu'à 100 mg/kg/jour), la rate (200 mg/kg/jour) et la lapine (jusqu'à 150 mg/kg/j), n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

De même, des études d'embryotoxicité menées *in vitro* sur des cultures de glandes salivaires prélevées chez des fœtus de souris permettent de supposer que l'allopurinol est dépourvu d'effets embryotoxiques et de toxicité chez les femelles portantes.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs  
Povidone (K-30)  
Glycolate d'amidon sodique (type A)  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Les comprimés d'Allopurinol AB sont disponibles dans des plaquettes transparentes en aluminium et PVC et dans des flacons opaques blancs en PEHD avec une fermeture en polypropylène blanc opaque avec bourre munie d'un revêtement d'étanchéité à induction.

### **Conditionnement disponibles**

Plaquettes: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés  
Flacons PEHD : 250 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn, Pays-Bas

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Allopurinol AB 100 mg, tabletten (plaquette) BE533840

Allopurinol AB 100 mg, tabletten (flacon PEHD) BE533857

Allopurinol AB 300 mg, tabletten (plaquette) BE533866

Allopurinol AB 300 mg, tabletten (flacon PEHD) BE533884

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20/06/2018

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation: 02/2019