

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Allopurinol Sandoz 100 mg comprimés

Allopurinol Sandoz 300 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Allopurinol Sandoz 100 mg comprimés  
Chaque comprimé contient 100 mg d'allopurinol.

Excipient(s) à effet notoire  
Chaque comprimé contient 35 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Allopurinol Sandoz 300 mg comprimés  
Chaque comprimé contient 300 mg d'allopurinol.

Excipient(s) à effet notoire  
Chaque comprimé contient 106 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Allopurinol Sandoz 100 mg comprimés

comprimé blanc à blanc cassé, cylindrique et plat, doté d'une barre de cassure, présentant sur une face un « I » et le nombre « 56 » de part et d'autre de la barre de cassure et ne présentant rien sur l'autre face. Diamètre : environ 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg comprimés

comprimé blanc à blanc cassé, cylindrique et plat, doté d'une barre de cassure, présentant sur une face un « I » et le nombre « 57 » de part et d'autre de la barre de cassure et ne présentant rien sur l'autre face. Diamètre : environ 11 mm.

La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Adultes

- Toute forme d'hyperuricémie qui ne peut être contrôlée par un régime alimentaire particulier, y compris les hyperuricémies secondaires de diverses étiologies et les complications cliniques des états hyperuricémiques, en particulier la goutte, les néphropathies à l'acide urique et pour la dissolution et la prévention des calculs d'acide urique.
- Prise en charge des calculs d'oxalate de calcium mixtes et récurrents en cas d'hyperuricémie concomitante, lorsque des mesures d'hydratation, des mesures diététiques, ainsi que d'autres mesures ont échoué.

#### Enfants et adolescents

- Hyperuricémies secondaires de diverses étiologies
- Néphropathie à l'acide urique au cours du traitement d'une leucémie
- Maladies héréditaires liées à un déficit enzymatique, syndrome de Lesch-Nyhan (déficit partiel ou total en hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase) et déficit en adénine phosphoribosyltransférase.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

Allopurinol Sandoz doit être instauré à une faible dose, ex. : 100 mg/jour pour diminuer le risque d'effets indésirables. La posologie devra uniquement être augmentée si la réponse uricémique est insatisfaisante. Il conviendra de faire particulièrement attention en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique « *Insuffisance rénale* »).

Les doses suivantes sont suggérés:

100 à 200 mg par jour en cas d'affections légères,  
300 à 600 mg par jour en cas d'affections modérément sévères,  
700 à 900 mg par jour en cas d'affections sévères.

Si la dose est requise sur une base de mg/kg de poids corporel, 2 à 10 mg/kg de poids corporel par jour doivent être utilisés.

##### *Population pédiatrique*

Allopurinol Sandoz 100 mg comprimés

*Population pédiatrique  $\geq 15$  kg de poids corporel*

Allopurinol Sandoz 300 mg comprimés

*Population pédiatrique  $\geq 45$  kg de poids corporel*

Enfants âgés de moins de 15 ans : 10 à 20 mg/kg de poids corporel par jour, jusqu'à une dose maximale de 400 mg par jour fractionnés en 3 doses.

L'utilisation chez les enfants est rarement indiquée, sauf en cas d'affections malignes (surtout pour des leucémies) et de certains troubles enzymatiques, comme le syndrome de Lesch-Nyhan.

#### *Personnes âgées*

En l'absence de données précises, la dose la plus faible qui assure une diminution satisfaisante de l'uricémie, doit être utilisée. Une attention particulière doit être apportée aux conseils de la rubrique « *Insuffisance rénale* » et de la rubrique 4.4.

#### *Insuffisance rénale*

Compte tenu du fait que l'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par voie rénale, une altération de la fonction rénale peut entraîner la rétention du médicament et/ou de ses métabolites avec, en conséquence, une prolongation des demi-vies plasmatiques.

Les posologies suivantes peuvent servir de guide pour ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale :

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>Dose journalière</b>
> 20 ml/min	dose normale
10 à 20 ml/min	100 à 200 mg par jour
< 10 ml/min	100 mg/jour ou intervalle plus long entre deux prises

En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être conseillé d'utiliser moins de 100 mg par jour ou d'utiliser des doses uniques de 100 mg à des intervalles plus longs qu'un jour entre deux prises.

Si l'équipement disponible permet de contrôler les concentrations plasmatiques de l'oxypurinol, la posologie devra être ajustée pour maintenir des concentrations plasmatiques d'oxypurinol inférieures à 100 µmol/l (15,2 mg/l).

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés par dialyse rénale. Si une dialyse est requise deux à trois fois par semaine, il conviendra d'envisager d'administrer une dose de 300 à 400 mg d'Allopurinol Sandoz immédiatement après chaque dialyse, sans autre administration entre les séances.

#### *Insuffisance hépatique*

Des doses plus faibles devront être utilisées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Il est recommandé de contrôler périodiquement la fonction hépatique, en particulier au début du traitement.

#### *Traitement des affections associées à une production élevée d'urates (ex. : néoplasie, syndrome de Lesch-Nyhan)*

Il est recommandé de corriger toute hyperuricémie et/ou hyperuricosurie préexistante avec Allopurinol Sandoz avant de commencer le traitement cytotoxique. Il est important de garantir une hydratation suffisante pour maintenir une diurèse optimale, et de s'efforcer d'obtenir une alcalinisation de l'urine pour augmenter la solubilité des urates urinaires / de l'acide urique. La dose d'Allopurinol Sandoz doit être la plus faible de la gamme posologique recommandée.

Si une néphropathie à l'acide urique ou toute autre pathologie a altéré la fonction rénale, il conviendra de suivre les conseils fournis dans la rubrique « *Insuffisance rénale* ».

Ces étapes peuvent diminuer le risque de dépôt de xanthine et/ou d'oxypurinol susceptible de compliquer la situation clinique. Voir également rubriques 4.5 et 4.8.

#### *Conseils en matière de suivi*

La posologie doit être ajustée en contrôlant les concentrations sériques d'urates et les taux d'urates urinaires / d'acide urique à des intervalles convenables.

#### Mode d'administration

Allopurinol Sandoz peut être pris par voie orale, une fois par jour, après un repas. Si la dose journalière dépasse 300 mg et qu'une intolérance gastro-intestinale est mise en évidence, la dose doit être fractionnée et administrée tout au long de la journée.

### **4.3 Contre-indications**

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

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

#### Syndrome d'hypersensibilité, SSJ et NET

Des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de nombreuses manières différentes, y compris un exanthème maculopapuleux, un syndrome d'hypersensibilité (également connu sous le nom de syndrome DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / une nécrolyse épidermique toxique (NET).

Ces réactions sont des diagnostics cliniques et leurs présentations cliniques sont ce sur quoi s'appuie le processus décisionnel. Si de telles réactions survenaient à tout moment pendant le traitement, il conviendra d'interrompre immédiatement le traitement par allopurinol. Il convient de ne pas réexposer les patients au traitement s'ils présentent un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ / une NET. Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour traiter les réactions cutanées d'hypersensibilité.

#### Allèle HLA-B\*5801

Il a été démontré que l'allèle HLA-B\*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité lié à l'allopurinol et un SSJ / une NET. La fréquence de l'allèle HLA-B\*5801 varie largement entre les populations ethniques : jusqu'à 20 % dans la population chinoise Han, 8-15 % dans la population thaïe, environ 12 % dans la population coréenne et 1 à 2 % chez les individus d'origine japonaise ou européenne. Le dépistage du HLA-B\*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B\*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients. Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B\*5801 (particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si les bénéfices sont supérieurs aux risques de son utilisation. Il conviendra de faire preuve d'une vigilance particulière en ce qui concerne les signes d'un syndrome d'hypersensibilité ou d'un SSJ / d'une NET et le patient sera informé de la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement, dès la première apparition de symptômes.

Un SSJ ou une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse peut également survenir chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B\*5801, indépendamment de leur origine ethnique.

#### Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de diurétiques, en particulier les thiazides, ont été associées à un risque accru de SSJ/NET induit par l'allopurinol, et d'autres réactions graves d'hypersensibilité.

#### Insuffisance rénale ou hépatique

Des doses plus faibles devront être utilisées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 4.2) Les patients sous traitement pour une hypertension ou une insuffisance cardiaque (ex. : diurétiques ou inhibiteurs de l'ECA) peuvent développer une altération de la fonction rénale en concomitance et l'allopurinol devra être utilisé avec précaution au sein de ce groupe.

Une hyperuricémie asymptomatique en elle-même n'est généralement pas considérée comme une indication à utiliser de l'allopurinol. Une modification de l'hydratation et du régime diététique, accompagnée d'une prise en charge de la cause sous-jacente peut corriger l'affection.

#### Crise de goutte aiguë

Le traitement par allopurinol ne doit pas être instauré avant résolution complète d'une crise de goutte, compte tenu du risque de précipitation d'une nouvelle crise.

Au début du traitement par Allopurinol Sandoz comme avec les agents uricosuriques, il existe un risque de précipitation de crise aiguë d'arthrite goutteuse. Par conséquent, il est conseillé d'instaurer une prophylaxie avec un agent anti-inflammatoire adapté ou de la colchicine pendant au moins un mois. La littérature sera consultée concernant la posologie adéquate et les précautions et mises en garde.

Si des crises aiguës surviennent chez des patients recevant de l'allopurinol, le traitement devra être poursuivi à la même posologie pendant que la crise aiguë sera traitée avec un anti-inflammatoire adéquat.

#### Dépôt de xanthine

En cas d'affections où le taux de formation d'urates est augmentée de manière importante (ex. : affection maligne et son traitement, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de la xanthine dans les urines pourrait – dans de rares cas – augmenter suffisamment pour entraîner un dépôt dans les voies urinaires. Ce risque peut être minimisé grâce à une bonne hydratation, pour maintenir une diurèse optimale.

#### Impact des calculs rénaux d'acide urique

Un traitement par Allopurinol Sandoz adéquat entraînera la dissolution de gros calculs pelviens rénaux d'acide urique, avec un très faible risque d'impact sur l'uretère.

#### Affections de la thyroïde

Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 µIU/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est requise lors d'utilisation d'allopurinol chez des patients qui présentent une altération de la fonction thyroïdienne.

L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée, car des cas d'issue fatale ont été signalés (voir rubrique 4.5).

#### Allopurinol Sandoz contient du lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

##### Cytostatiques

Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules..

Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.

##### Hydroxyde d'aluminium

La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.

##### 6-mercaptopurine et azathioprine

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui est inactivée par l'action de la xanthine oxydase. En cas d'administration concomitante de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et d'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'inhibition de la xanthine oxydase prolongera leur durée d'action. En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'allopurinol, les concentrations sériques de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine peuvent atteindre des niveaux toxiques et ainsi entraîner une pancytopénie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit par conséquent être évitée. S'il est établi que la co-administration avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine est cliniquement nécessaire, la posologie doit être réduite à un quart (25 %) de la dose habituelle de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et une surveillance hématologique fréquente doit être assurée (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être avisés de signaler tout signe ou symptôme de myélosuppression (ecchymoses ou saignements inexpliqués, maux de gorge, fièvre).

##### Vidarabine (adénine arabinoside)

Les données disponibles suggèrent que la demi-vie plasmatique de la vidarabine est augmentée en présence d'allopurinol. Lorsque les deux produits sont utilisés en concomitance, il est nécessaire de redoubler de vigilance afin d'identifier les effets toxiques accrus.

##### Salicylates et agents uricosuriques

L'oxypurinol, le principal métabolite de l'allopurinol et substance thérapeutiquement active en elle-même, est excrété par voie rénale, d'une manière similaire à celle de l'urate. Par conséquent, les médicaments qui ont une action uricosurique (ex. : le probénécide ou les salicylates à fortes doses) peuvent accélérer l'excrétion de l'oxypurinol. L'effet thérapeutique de l'allopurinol est susceptible d'en être réduit mais la portée de cette interaction doit être évaluée au cas par cas.

##### Chlorpropamide

Si l'allopurinol est administré en concomitance avec du chlorpropamide, lorsque la fonction rénale est faible, il peut y avoir un risque accru d'effet hypoglycémiant prolongé en raison du fait que l'allopurinol et le chlorpropamide puissent entrer en compétition lors de l'excrétion dans le tubule rénal.

##### Anticoagulants coumariniques

De rares cas d'effet accru de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques ont été rapportés lors de leur administration simultanée avec de l'allopurinol. Par conséquent, tous les patients recevant des anticoagulants doivent être étroitement suivis.

#### Phénytoïne

L'allopurinol pourrait inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais la signification clinique de cette interaction n'a pas été démontrée.

#### Théophylline

Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme de l'interaction peut être expliqué par le fait que la xanthine oxydase soit impliquée dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. Les taux de théophylline doivent être contrôlés chez les patients lors de l'instauration du traitement par allopurinol ou au cours de toute augmentation de dose.

#### Ampicilline / Amoxicilline

Une augmentation du risque d'éruption cutanée a été rapportée chez les patients qui reçoivent de l'ampicilline ou de l'amoxicilline avec de l'allopurinol, par rapport aux patients qui ne prennent pas les deux médicaments ensemble. La cause de l'association rapportée n'a pas été établie. Toutefois, il est recommandé, dans la mesure du possible, d'utiliser une alternative à l'ampicilline ou à l'amoxicilline chez les patients recevant de l'allopurinol.

#### Ciclosporine

Des rapports suggèrent que la concentration plasmatique de la ciclosporine pourrait être accrue lors d'un traitement concomitant par allopurinol. Il convient de tenir compte de la possibilité d'une toxicité accrue de la ciclosporine en cas d'administration de ces médicaments en concomitance.

#### Didanosine

Chez des volontaires sains et chez des patients atteints du VIH qui recevaient de la didanosine, les valeurs de la  $C_{max}$  plasmatique et de l'ASC de la didanosine étaient plus ou moins doublées en cas de traitement concomitant par allopurinol (300 mg par jour), sans effet sur la demi-vie terminale. L'administration concomitante de ces 2 médicaments n'est généralement pas recommandée. Si l'utilisation concomitante ne peut être évitée, la dose de didanosine devra éventuellement être réduite et les patients doivent être étroitement suivis.

#### Diurétiques

Une interaction entre l'allopurinol et le furosémide, ayant résulté en une élévation des concentrations sériques en urates et plasmatiques en oxipurinol, a été rapportée. Un risque accru d'hypersensibilité a été rapporté lorsque l'allopurinol est pris simultanément à des diurétiques, en particulier des thiazides, notamment en cas d'insuffisance rénale.

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

Un risque accru d'hypersensibilité a été rapporté lorsque l'allopurinol est pris simultanément à des inhibiteurs de l'ECA, notamment en cas d'insuffisance rénale.

#### Captopril

Lors de l'administration concomitante d'allopurinol et de captopril, le risque de réactions cutanées peut augmenter, en particulier en cas d'insuffisance rénale chronique.

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

#### Grossesse

On ne dispose pas de données suffisantes sur la sécurité de l'allopurinol lors de la grossesse. Les études menées chez l'animal, visant à évaluer la toxicité du médicament sur la reproduction, ont donné lieu à des résultats contradictoires (voir rubrique 5.3).

L'utilisation au cours de la grossesse n'est recommandée que si aucune alternative plus sûre n'est disponible et lorsque la maladie elle-même présente des risques pour la mère et l'enfant à naître.

#### Allaitement

L'allopurinol et l'oxipurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel humain. L'allopurinol est déconseillé pendant l'allaitement.

Des rapports indiquent que l'allopurinol et l'oxypurinol sont excrétés dans le lait maternel. Des concentrations de 1,4 mg/l d'allopurinol et de 53,7 mg/l d'oxypurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez des femmes prenant de l'allopurinol à raison de 300 mg par jour. Toutefois, on ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites sur le nourrisson.

La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre le traitement par allopurinol doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et des avantages du traitement par allopurinol pour la mère.

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

Etant donné que des effets indésirables comme des vertiges, une somnolence et une ataxie ont été rapportés chez les patients recevant de l'allopurinol, les patients devront faire preuve de prudence au moment de conduire des véhicules, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'allopurinol ne nuit pas à la réalisation de telles activités.

#### **4.8 Effets indésirables**

Il n'existe aucune documentation clinique récente permettant d'étayer la détermination de la fréquence des effets indésirables. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose reçue et également lorsque le médicament est administré en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations : pour la plupart des réactions, il n'existe pas de données pertinentes permettant de calculer l'incidence. Les effets indésirables rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance ont été considérés comme rares ou très rares. La convention suivante est utilisée pour classer les fréquences :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

L'incidence des effets indésirables est plus élevée en présence de troubles rénaux et/ou hépatiques.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Infections et infestations	Très rare	Furoncle
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Agranulocytose <sup>1</sup> Anémie aplasique <sup>1</sup> Thrombopénie <sup>1</sup>

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité <sup>1</sup>
	Très rare	Lymphoadénopathie angio-immunoblastique <sup>3</sup> Réaction anaphylactique
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Diabète sucré Hyperlipidémie
Affections psychiatriques	Très rare	Dépression
Affections du système nerveux	Très rare	Coma Paralysie Ataxie Neuropathie périphérique Paresthésie Somnolence Maux de tête Dysgueusie
	Indéterminée	Méningite aseptique
Affections oculaires	Très rare	Cataracte Déficiência visuelle Maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Vertiges
Troubles cardiaques	Très rare	Angine de poitrine Bradycardie
Troubles vasculaires	Très rare	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements <sup>4</sup> Nausées <sup>4</sup> Diarrhée
	Très rare	Hématémèse Stéatorrhée Stomatite Perturbation du transit intestinal
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Anomalies révélées lors des tests de la fonction hépatique <sup>5</sup>
	Rare	Hépatite (y compris une nécrose hépatique et une hépatite granulomateuse) <sup>5</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruptions cutanées
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson / Nécrolyse épidermique toxique <sup>6</sup> Nécrolyse <sup>6</sup>
	Très rare	Angio-œdème <sup>7</sup> Eruption médicamenteuse Alopécie Décoloration des cheveux
	Indéterminée	Réaction lichénoïde médicamenteuse
Affections rénales et des voies urinaires	Très rare	Hématurie Azotémie
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Stérilité masculine Troubles de l'érection Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au	Très rare	Œdème

site d'administration		Malaise Asthénie Fièvre <sup>8</sup>
Investigations	Fréquent	augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH) <sup>9</sup>

<sup>1</sup> De très rares cas de thrombopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été rapportés, en particulier chez les individus atteints d'une insuffisance rénale et/ou hépatique, ce qui appuie la nécessité de dispenser des soins particuliers au sein de ce groupe de patients.

<sup>2</sup> Un syndrome retardé d'hypersensibilité multiviscérale (connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS), s'accompagnant de fièvre, d'éruptions cutanées, de vascularite, de lymphadénopathie, de pseudolymphome, d'arthralgie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'hépto-splénomégalie, de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'un syndrome de disparition des voies biliaires (destruction et disparition des voies biliaires intrahépatiques), survenant dans diverses combinaisons. D'autres organes peuvent également être touchés (ex. : foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon). Si de telles réactions survenaient, cela pourrait être à tout moment pendant le traitement, il conviendra d'interrompre IMMEDIATEMENT et DEFINITIVEMENT le traitement par allopurinol.

Il convient de ne pas réexposer les patients atteints d'un syndrome d'hypersensibilité et de SSJ/NET. Les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d'hypersensibilité. Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisée sont survenues, une altération de la fonction rénale et/ou hépatique était généralement présente, surtout dans les cas d'issue fatale.

<sup>3</sup> De très rares cas de lymphadénopathie angio-immunoblastique ont été signalés après une biopsie pratiquée lors d'une lymphadénopathie généralisée. Cet effet semble être réversible après l'arrêt de l'allopurinol.

<sup>4</sup> Lors des premières études cliniques, des nausées et des vomissements ont été rapportés. D'autres rapports suggèrent qu'il s'agit d'un problème non significatif pouvant être évité par la prise d'allopurinol après les repas.

<sup>5</sup> Une altération de la fonction hépatique a été rapportée sans signe évident d'hypersensibilité plus généralisée.

<sup>6</sup> Les réactions cutanées constituent les réactions que l'on observe le plus fréquemment et peuvent survenir à tout moment lors du traitement. Elles peuvent se manifester sous forme de prurit, d'exanthème maculopapuleux, parfois avec desquamation ou purpura, rarement avec exfoliation, comme dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET). Si de telles réactions survenaient, il conviendra d'interrompre IMMEDIATEMENT le traitement par allopurinol. C'est au cours des premières semaines de traitement que le risque de SSJ et de NET, ou de toute autre réaction d'hypersensibilité est le plus élevé. Les meilleurs résultats dans la prise en charge de ces réactions sont issus d'un diagnostic précoce et d'un arrêt immédiat de tout médicament suspect. Après guérison de réactions légères, l'allopurinol peut, si nécessaire, être réinstauré à une faible posologie (ex. : 50 mg par jour), qui sera augmentée progressivement. L'allèle HLA-B\*5801 a été identifié comme associé au risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité en relation avec l'allopurinol et du SSJ/NET. L'utilisation du génotypage comme outil de dépistage pour décider d'un traitement par allopurinol n'a pas été établie.. Si l'éruption cutanée réapparaît, la prise de l'allopurinol devra être interrompue DEFINITIVEMENT étant donné qu'une hypersensibilité plus sévère pourrait survenir (voir « Affections du système immunitaire »). S'il n'est pas possible

d'exclure un SSJ / une NET, ou toute autre réaction d'hypersensibilité, ne réinstaurer surtout par l'allopurinol, en raison du risque de réaction grave, et même fatale. Le diagnostic clinique du SSJ / de la NET, ou de toute autre réaction d'hypersensibilité grave, est ce sur quoi s'appuie le processus décisionnel.

<sup>7</sup> Des cas d'angio-œdème ont été rapportés avec ou sans signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité plus généralisée.

<sup>8</sup> Des cas de fièvre ont été rapportés avec et sans signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité plus généralisée à l'allopurinol (voir « Affections du système immunitaire »).

<sup>9</sup> L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH) dans les études concernées n'avait aucun impact sur les taux de T4 libre, ou indiquait 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, [www.afmps.be](http://www.afmps.be), Division Vigilance: Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes et signes

L'ingestion d'une dose maximale de 22,5 g d'allopurinol, sans effet indésirable, a été rapportée. Des symptômes et des signes comme des nausées, des vomissements, de la diarrhée et des sensations vertigineuses, ont été rapportés chez un patient ayant ingéré 20 g d'allopurinol. Le patient s'est remis suite à la mise en œuvre de mesures de soutien générales.

### Prise en charge

Une absorption importante d'Allopurinol Sandoz peut considérablement inhiber l'activité de la xanthine oxydase, ce qui ne provoquerait pas en soi d'effets indésirables à moins d'un effet sur des médicaments administrés simultanément, en particulier l'azathioprine ou la 6-mercaptopurine. Une hydratation suffisante pour maintenir une diurèse optimale facilite l'élimination de l'allopurinol et de ses métabolites. Si cela est nécessaire, il conviendra de recourir à l'hémodialyse.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments antigoutteux, inhibiteurs de la synthèse d'acide urique

Code ATC : M04AA01

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol et son métabolite principal – l'oxypurinol – diminuent le taux plasmatique d'acide urique en inhibant l'enzyme xanthine oxydase qui joue un rôle important dans l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. En plus de l'inhibition du catabolisme de la purine, chez seulement certains patients atteints d'une hyperuricémie, la biosynthèse de novo de la purine est inhibée par inhibition de l'hypoxanthine

guanine phosphoribosyltransférase. D'autres métabolites de l'allopurinol comprennent l'allopurinol riboside et l'oxypurinol-7 riboside.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'allopurinol est actif lorsqu'il est administré par oral et est rapidement absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Des études ont détecté de l'allopurinol dans le sang 30 à 60 minutes après l'administration. Les estimations de la biodisponibilité varient entre 67 et 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales de l'allopurinol sont habituellement atteintes 1 heure et demie après l'administration orale de l'allopurinol, mais elles chutent rapidement et sont à peine détectables après 6 heures. Les concentrations maximales de l'oxypurinol sont habituellement atteintes 3 à 5 heures après l'administration orale de l'allopurinol et sont beaucoup plus durables.

### Distribution

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques est négligeable donc il semblerait que les variations de liaison aux protéines n'affectent pas la clairance de manière significative. Le volume de distribution apparent de l'allopurinol est d'environ 1,6 l/kg, ce qui suggère une diffusion relativement importante au niveau des tissus. On ne dispose pas de données sur les concentrations tissulaires de l'allopurinol chez les humains, mais il est probable que l'allopurinol et l'oxypurinol atteignent leurs concentrations maximales dans le foie et dans la muqueuse intestinale, où l'activité de la xanthine oxydase est importante.

### Biotransformation

Environ 20 % de l'allopurinol ingéré sont éliminés dans les selles. L'allopurinol est principalement éliminé par conversion métabolique de l'oxypurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec moins de 10 % de l'allopurinol excrétés sous forme inchangée dans les urines. L'allopurinol a une demi-vie plasmatique d'environ 1 à 2 heures.

L'oxypurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase moins puissant que l'allopurinol, mais la demi-vie de l'oxypurinol est bien plus longue. Les estimations varient de 13 à 30 heures chez l'homme. Dès lors, une prise journalière d'allopurinol permet d'assurer une inhibition efficace de la xanthine oxydase sur une période de 24 heures. Les patients dont la fonction rénale est normale accumuleront progressivement de l'oxypurinol jusqu'à atteindre un état d'équilibre de la concentration plasmatique de l'oxypurinol. En prenant une dose journalière de 300 mg d'allopurinol, ces patients présenteront généralement des concentrations plasmatiques d'oxypurinol de 5 à 10 mg/l.

### Élimination

L'oxypurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa demi-vie d'élimination est longue en raison d'une réabsorption tubulaire. Les valeurs rapportées pour la demi-vie d'élimination varient de 13,6 heures à 29 heures. Les divergences importantes dans ces valeurs peuvent se justifier compte tenu des protocoles d'étude différents et/ou d'une clairance de la créatinine différente chez les patients étudiés.

### *Pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale*

La clairance de l'allopurinol et de l'oxypurinol est nettement réduite chez les patients dont la fonction rénale est mauvaise, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques plus élevées lors de traitements chroniques. Les patients atteints d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine entre 10 et 20 ml/min, avaient des concentrations plasmatiques d'oxypurinol d'environ 30 mg/l après un traitement prolongé avec 300 mg d'allopurinol par jour. Cela correspond plus ou moins à la

concentration qui serait atteinte avec des doses de 600 mg par jour chez les personnes dont la fonction rénale est normale. Une réduction de la dose d'allopurinol est par conséquent nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

#### *Pharmacocinétique chez les patients âgés*

La cinétique du médicament n'est pas susceptible d'être altérée hormis suite à une détérioration de la fonction rénale (voir « Pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale »).

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

#### Tératogénicité

Lors d'une étude chez la souris, des malformations fœtales ont été observées après l'administration intrapéritonéale de doses de 50 ou de 100 mg/kg les 10<sup>e</sup> ou 13<sup>e</sup> jours de la gestation. Toutefois, aucune malformation n'a été constatée lors d'une étude similaire menée chez la rate recevant une dose de 120 mg/kg le 12<sup>e</sup> jour de la gestation. Des études de grande envergure, menées avec des doses orales élevées d'allopurinol administrées du 8<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de la gestation chez la souris (jusqu'à 100 mg/kg/jour), la rate (jusqu'à 200 mg/kg/jour) et la lapine (jusqu'à 150 mg/kg/jour), n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

Une étude évaluant l'embryotoxicité, menée in vitro sur des cultures de glandes salivaires de fœtus de souris, a indiqué que l'allopurinol ne devrait pas avoir d'effets embryotoxiques sans induire également une toxicité maternelle.

Lors des expériences réalisées sur les animaux, une application à long terme de doses élevées d'allopurinol a entraîné une formation de précipités de xanthine (urolithiase), ce qui a entraîné des modifications morphologiques dans les organes uranifères.

Il n'y a aucune donnée préclinique supplémentaire considérée comme pertinente pour la sécurité clinique au-delà de celles incluses dans les rubriques du présent RCP.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Lactose monohydraté  
Amidon de maïs  
Povidone  
Stéarate de magnésium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

Flacon en PEHD :

Durée de conservation après la première ouverture : 6 mois

#### **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**

Allopurinol Sandoz 100 mg, comprimés

Plaquette : PVC/aluminium

Présentations : 20, 30, 50, 60, 100 comprimés  
en doses unitaires de 30 x 1 comprimé

Flacon : fait de PEHD, avec un bouchon en PP doté d'une sécurité enfant ou avec un bouchon en PP sans sécurité enfant, ayant un opercule scellé par induction

Présentations : 50, 100, 105, 125, 250, 500 comprimés

Allopurinol Sandoz 300 mg, comprimés

Plaquette : PVC/aluminium

Présentations : 30, 60, 100 comprimés  
en doses unitaires de 30 x 1 comprimé

Flacon : fait de PEHD, avec un bouchon en PP doté d'une sécurité enfant

Présentations : 100, 105, 125 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

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

100 mg (plaquette): BE499440

100 mg (flacon): BE499457

300 mg (plaquette): BE499466

300 mg (flacon): BE499475

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 18 juillet 2016

Date de dernier renouvellement : 17 décembre 2020

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

Date de révision du texte: 07/2025

Date d'approbation du texte: 08/2025