

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletten

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletten

Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 35 mg lactose (als monohydraat).

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletten

Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 106 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletten

witte tot gebroken witte, platte cilindrische tablet met breukstreep, met aan de ene kant de inscriptie 'I' en '56' aan elke zijde van de breukstreep en zonder markering aan de andere kant. Diameter: ongeveer 8 mm.

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletten

witte tot gebroken witte, platte cilindrische tablet met breukstreep, met aan de ene kant de inscriptie 'I' en '57' aan elke zijde van de breukstreep en zonder markering aan de andere kant. Diameter: ongeveer 11 mm.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet voor de verdeling in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Alle vormen van hyperurikemie die niet onder controle kunnen worden gebracht met een dieet met inbegrip van secundaire hyperurikemie van verschillende oorsprong en bij klinische complicaties van hyperurikemie, in het bijzonder manifeste jicht, uraatnephropathie, en voor het oplossen en de preventie van urinezuurstenen.
- De behandeling van recidiverende gemengde calciumoxalaatstenen bij gelijktijdige hyperurikemie, als vloeistof, een dieet en analoge maatregelen mislukt zijn.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

- Secundaire hyperurikemie van verschillende oorsprong
- Urinezuurnephropathie tijdens behandeling van leukemie
- Erfelijke enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan syndroom (partiële of totale hypoxanthine-guanine fosforibosyl transferase deficiëntie) en adenine fosforibosyltransferase deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Allopurinol Sandoz moet worden aangevat met een lage dosis, bijvoorbeeld 100 mg per dag, om het risico op bijwerkingen te verminderen. De dosis moet worden verhoogd enkel in geval van een ontoereikende serumuraatrespons. Extra voorzichtigheid is geboden in geval van een verminderde nierfunctie (zie *Nierinsufficiëntie*).

Volgende doseerschema's worden voorgesteld:

100 tot 200 mg per dag bij milde aandoeningen,
300 tot 600 mg per dag bij matig ernstige aandoeningen,
700 tot 900 mg per dag bij ernstige aandoeningen.

Als een dosering in mg/kg vereist is, moet een dosis van 2 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden gebruikt.

Pediatische patiënten

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletten

Pediatische patiënten ≥ 15 kg lichaamsgewicht

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletten

Pediatische patiënten ≥ 45 kg lichaamsgewicht

Kinderen jonger dan 15 jaar: 10 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot maximaal 400 mg per dag toegediend als 3 gesplitste doses.

Het gebruik bij kinderen is zelden aangewezen, behalve bij maligne aandoeningen (in het bijzonder bij leukemie) en bepaalde enzymstoornissen, zoals het Lesch-Nyhan syndroom.

Ouderen

Omwille van het ontbreken van specifieke gegevens bij ouderen moet de laagste dosis worden aangewend die een daling van de uraatspiegel veroorzaakt. Het advies in *Nierinsufficiëntie* en rubriek 4.4 vereist bijzondere aandacht.

Nierinsufficiëntie

Aangezien allopurinol en zijn metabolieten via de nieren worden uitgescheiden, kan nierinsufficiëntie dus een opstapeling van het geneesmiddel en/of van zijn metabolieten meebrengen, met als gevolg een verlenging van de plasmahalftwaardetijden.

Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie:

Creatinineklaring	Dagelijkse dosis
> 20 ml/min	normale dosis
10 tot 20 ml/min	100 tot 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag of langere doseerintervallen

Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of om eenmalige doses van 100 mg te gebruiken met intervallen van meer dan één dag.

Als monitoring van de plasmaspiegels van oxipurinol beschikbaar is, moet de dosis aangepast worden om de plasmaspiegels van oxipurinol onder 100 micromol/liter (15,2 microgram/ml) te houden.

Allopurinol en zijn metabolieten worden geëlimineerd door nierdialyse. Als twee- tot driemaal per week dialyse vereist is, moet een alternatief doseringsschema van 300-400 mg Allopurinol Sandoz onmiddellijk na elke dialysesessie, zonder toediening tussenin, overwogen worden.

Leverinsufficiëntie

Lagere doses moeten gebruikt worden bij patiënten met leverinsufficiëntie. Periodieke leverfunctietesten worden aanbevolen in de beginstadia van de behandeling.

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraatturnover bv. neoplasie, Lesch-Nyhan syndroom

Het is aan te raden om een bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie te corrigeren met Allopurinol Sandoz vooraleer een cytotoxische behandeling te starten. Het is belangrijk om een adequate hydratatie te verzekeren om een optimale diurese te behouden en om een alkalinisatie van de urine na te streven om de oplosbaarheid van urine-uraat/urinezuur te verhogen. Het wordt aanbevolen om lage doses Allopurinol Sandoz te gebruiken.

Als een uraatnephropathie of een andere pathologische afwijking de nierfunctie heeft verstoord, moet het advies onder *Nierinsufficiëntie* gevolgd worden.

Deze stappen kunnen het risico verminderen op de afzetting van xanthine en/of oxipurinol die de klinische situatie compliceert. Zie ook rubrieken 4.5 en 4.8.

Monitoringadvies

De dosering moet aangepast worden op basis van regelmatige monitoring van de serumuraatconcentraties en de waarden van uraat/urinezuur in de urine.

Wijze van toediening

Allopurinol Sandoz kan eenmaal per dag, oraal, na de maaltijd worden ingenomen. Als de dagdosering van 300 mg overschreden wordt en als er symptomen van gastro-intestinale intolerantie optreden, kan het aangewezen zijn om de dosering te verdelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN

Overgevoeligheidsreacties tegen allopurinol kunnen zich uiten op verschillende manieren, inclusief maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en Stevens-Johnson syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN).

Deze reacties zijn klinisch te diagnosticeren, en hun klinisch beeld blijft de basis voor de besluitvorming. Als dergelijke reacties zich op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling voordoen, moet de behandeling met allopurinol onmiddellijk stopgezet worden. Bij patiënten met overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mag de behandeling niet meer opnieuw gestart worden. Corticosteroiden kunnen helpen om overgevoeligheid in de huid te genezen.

Allel HLA-B*5801

Het is aangetoond dat het allel HLA-B*5801 verband houdt met het risico om aan allopurinol gerelateerd overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN te krijgen. De frequentie van het allel HLA-B*5801 varieert sterk naar de etniciteit: tot 20% bij Han-Chinezen, 8-15% bij de Thai, ongeveer 12% in de Koreaanse populatie en 1-2% bij personen van Japanse of Europese afkomst. Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en groter worden geacht dan de mogelijke hogere risico's. De bruikbaarheid van genotypering is niet vastgesteld bij andere patiëntenpopulaties. Als bekend is dat de patiënt drager is van HLA-B*5801 (met name bij patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst), dient er niet met allopurinol te worden gestart tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en de voordelen opwegen tegen de risico's. Extra waakzaamheid voor tekenen van overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is vereist en de patiënt moet ingelicht worden over de noodzaak om onmiddellijk met de behandeling te stoppen bij de eerste symptomen.

SJS/TEN kan nog steeds optreden bij patiënten die negatief blijken te zijn wat betreft HLA-B*5801, ongeacht hun etnische afkomst.

Chronische nierinsufficiëntie

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van diuretica, met name thiaziden, is geassocieerd met een verhoogd risico op allopurinol-geïnduceerd SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties.

Lever- of nierinsufficiëntie

Lagere doses moeten gebruikt worden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. (Zie rubriek 4.2) Patiënten die behandeld worden voor hypertensie of hartinsufficiëntie, bijvoorbeeld met diuretica of ACE-inhibitoren, kunnen gelijktijdig een verminderde nierfunctie hebben. Bij deze groep patiënten moet allopurinol met voorzichtigheid gebruikt worden.

Asymptomatische hyperurikemie per se wordt gewoonlijk niet beschouwd als een indicatie voor het gebruik van allopurinol. De toediening van vloeistof en dieetaanpassingen in combinatie met de behandeling van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren.

Acute jichtaanvallen

De behandeling met allopurinol mag pas gestart worden als een acute jichtaanval volledig genezen is, aangezien nieuwe aanvallen kunnen uitgelokt worden.

In de beginstadia van de behandeling met Allopurinol Sandoz kan, zoals bij gebruik van uricosurica, een acute aanval van jichtartritis worden uitgelokt. Het is bijgevolg aan te raden om gedurende minstens één maand een profylactische behandeling toe te dienen met een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine. De literatuur moet geraadpleegd worden voor details over de geschikte dosis, en voorzorgen en waarschuwingen.

Als acute aanvallen optreden bij patiënten die allopurinol krijgen, moet de behandeling in dezelfde dosis voortgezet worden en moet de acute aanval behandeld worden met een geschikt anti-inflammatoir middel.

Afzetting van xanthine

Bij aandoeningen waarbij de snelheid van uraatvorming sterk is toegenomen (bv. een maligne ziekte en haar behandeling, Lesch-Nyhan syndroom) kan de absolute concentratie van xanthine in de urine, in zeldzame gevallen, voldoende stijgen om afzettingen in de urinebuis te veroorzaken. Dit risico kan geminimaliseerd worden door voldoende hydratatie om een optimale verdunning van de urine te bereiken.

Impactie van urinezuurstenen

Bij een adequate behandeling met Allopurinol Sandoz kunnen grote urinezuurstenen in het nierbekken oplossen, met een minieme kans op impactie in de ureter.

Schildklier-aandoeningen

Verhoogde TSH-waarden (>5,5 µIE/ml) werden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met allopurinol (5,8%) in een langdurig open-label vervolgonderzoek. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een verandering in de schildklierfunctie

Allopurinol Sandoz bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

Aluminiumhydroxide

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

6-Mercaptopurine en azathioprine

Azathioprine wordt gemetaboliseerd tot 6-mercaptopurine, dat wordt geïnactiveerd door de werking van xanthineoxidase. Als 6-mercaptopurine of azathioprine samen met allopurinol wordt gegeven, mag maar een kwart van de gebruikelijke dosering van 6-mercaptopurine of azathioprine worden gegeven aangezien remming van het xanthineoxidase hun werking zal verlengen.

Vidarabine (Adenine Arabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat allopurinol de plasmahalfwaardetijd van vidarabine verlengt. Als de twee producten gelijktijdig worden toegediend, is extra waakzaamheid vereist om toegenomen toxische effecten te herkennen.

Salicylaten en uricosurica

Oxipurinol, de belangrijkste metabooliet van allopurinol die zelf therapeutisch actief is, wordt op dezelfde manier uitgescheiden via de nieren als uraat. Bijgevolg kunnen geneesmiddelen met uricosurische activiteit zoals probenecide of hoge doses salicylaat de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan de therapeutische activiteit van allopurinol verminderen, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

Chloorpropamide

Als allopurinol wordt toegediend samen met chloorpropamide als de nierfunctie slecht is, kan er een verhoogd risico zijn op een verlengde hypoglykemische activiteit omdat allopurinol en chloorpropamide competitief kunnen zijn voor excretie in de niertubuli.

Coumarine anticoagulantia

Er waren zeldzame meldingen van een toegenomen effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met allopurinol; bijgevolg moeten alle patiënten die anticoagulantia krijgen, nauwgezet gecontroleerd worden.

Fenytoïne

Allopurinol kan de hepatische oxidatie van fenytoïne remmen maar de klinische betekenis ervan werd niet aangetoond.

Theofylline

Inhibitie van het metabolisme van theofylline werd gemeld. Het mechanisme van de interactie kan verklaard worden door het feit dat xanthine-oxidase betrokken is bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. De theofyllinespiegels moeten gecontroleerd worden bij patiënten die een behandeling met allopurinol starten of bij verhoging van de dosering.

Ampicilline/Amoxicilline

Een toename van de frequentie van huiduitslag werd gerapporteerd bij patiënten die ampicilline of amoxicilline samen met allopurinol kregen, in vergelijking met patiënten die deze geneesmiddelen niet kregen. De oorzaak van het gerapporteerd verband werd niet bepaald. Het wordt echter aanbevolen om bij patiënten die allopurinol krijgen, een alternatief te gebruiken voor ampicilline of amoxicilline als dit bestaat.

Ciclosporine

Rapporten wijzen erop dat de plasmaconcentratie van ciclosporine verhoogd kan zijn bij een gelijktijdige behandeling met allopurinol. De mogelijkheid van een verhoogde toxiciteit van ciclosporine moet in acht worden genomen als beide geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Didanosine

Bij gezonde vrijwilligers en hiv-patiënten die didanosine kregen, waren de plasma- C_{max} - en AUC-waarden van didanosine ongeveer verdubbeld bij gelijktijdige behandeling met allopurinol (300 mg per dag) zonder dat de terminale halfwaardetijd veranderd was. De gelijktijdige toediening van deze 2 geneesmiddelen wordt over het algemeen niet aanbevolen. Als het gelijktijdige gebruik niet kan

vermeden worden, kan een dosisverlaging van didanosine vereist zijn, en de patiënten moeten strikt gecontroleerd worden.

Diuretica

Er is melding gemaakt van een interactie tussen allopurinol en furosemide die resulteert in verhoogde concentraties serumuraat en plasmaoxipurinol. Er is melding gemaakt van een verhoogd risico op overgevoeligheid wanneer allopurinol gelijktijdig met diuretica, in het bijzonder thiaziden, wordt gegeven, met name in geval van nierinsufficiëntie.

Remmers van angiotensineconverterende enzymen (ACE-remmers).

Er is melding gemaakt van een verhoogd risico op overgevoeligheid wanneer allopurinol gelijktijdig met ACE-remmers wordt gegeven, met name in geval van nierinsufficiëntie.

Captopril

Bij gelijktijdige toediening van allopurinol en captopril kan het risico op huidreacties verhoogd zijn, in het bijzonder in geval van chronische nierinsufficiëntie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende aanwijzingen van de veiligheid van allopurinol tijdens de zwangerschap bij de mens. Dierstudies in verband met reproductietoxiciteit toonden tegenstrijdige resultaten (zie rubriek 5.3).

Allopurinol mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt indien er geen veiliger alternatief bestaat en als de ziekte zelf risico's inhoudt voor de moeder of het ongeboren kind.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Rapporten wijzen erop dat allopurinol en oxipurinol uitgescheiden worden in de moedermelk. Concentraties van 1,4 mg/liter allopurinol en 53,7 mg/liter oxipurinol werden aangetoond in de moedermelk bij vrouwen die allopurinol 300 mg/dag innamen. Maar er bestaan geen gegevens in verband met de effecten van allopurinol of zijn metabolieten op de baby die borstvoeding krijgt.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met allopurinol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien bijwerkingen zoals vertigo, slaperigheid en ataxie gemeld werden bij patiënten die behandeld werden met allopurinol, moeten patiënten voorzichtig zijn vooraleer ze een voertuig

besturen, machines bedienen of deelnemen aan gevaarlijke activiteit tot ze zeker zijn dat allopurinol geen negatieve invloed heeft op hun prestatievermogen.

4.8 Bijwerkingen

Voor dit product bestaat er geen moderne klinische documentatie die gebruikt kan worden ter ondersteuning om de frequentie van de bijwerkingen te bepalen. De bijwerkingen kunnen variëren in incidentie afhankelijk van de dosis die ontvangen werd en ook indien dit product wordt toegediend in combinatie met andere geneesmiddelen.

De frequentiegroepen die toegekend werden aan de hieronder vermelde bijwerkingen, zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen bestaan er geen geschikte gegevens om de incidentie te berekenen. De bijwerkingen die geïdentificeerd werden tijdens postmarketingbewaking werden beschouwd als zelden of zeer zelden. De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De incidentie van bijwerkingen is hoger in aanwezigheid van nier- en /of leverinsufficiëntie.

Tabel 1 Bijwerkingen		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Steenpuist
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose ¹ Aplastische anemie ¹ Trombocytopenie ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid ²
	Zeer zelden	Angio-immunoblastische lymfadenopathie ³ Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus Hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie

Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma Verlamming Ataxie Neuropathie perifeer Paresthesie Somnolentie Hoofdpijn Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Gezichtsvermindering Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en Hartaandoeningen	Zeer zelden	Vertigo Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Braken ⁴ Misselijkheid ⁴ Diarree
	Zeer zelden	Hematemesis Steatorroe Stomatitis Gewijzigde stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietest abnormaal ⁵
	Zelden	Hepatitis (waaronder levernecrose en granulomateuze hepatitis) ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse ⁶
	Zeer zelden	Angio-oedeem ⁷ Dermatitis medicamentosa Alopecie Verandering in haarkleur
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Hematurie Azotemie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Mannelijke infertiliteit Erectiestoornissen Gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Pyrexie ⁸
Onderzoeken:	Vaak	thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ⁹

¹ Er werden zeer zeldzame meldingen ontvangen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie, in het bijzonder bij personen met een verstoorde nier- en/of leverfunctie; dit versterkt de noodzaak van een bijzonder nauwgezette monitoring in deze patiëntengroep.

² Een vertraagd multi-orgaanovergevoeligheidssyndroom (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) met koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepato-splenomegalie, abnormale leverfunctietesten en VBDS ('vanishing bile duct syndrome' of destructie en verdwijning van de intrahepatische galkanalen) die optreden in verschillende combinaties. Andere organen kunnen ook aangetast zijn (bv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard en colon). Als dergelijke reacties op om het even welk moment tijdens de behandeling optreden, moet allopurinol ONMIDDELIJK en DEFINITIEF stopgezet worden.

Allopurinol mag niet opnieuw worden gegeven bij patiënten met een overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. Corticosteroïden kunnen een gunstig effect hebben bij overgevoeligheidsreacties van de huid. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal lever- en nierstoornissen aanwezig, in het bijzonder als de afloop fataal was.

³ Angio-immunoblastische lymfadenopathie werd beschreven als zeer zeldzaam na een biopsie van een generaliseerde lymfadenopathie. Het blijkt omkeerbaar te zijn na stopzetting van allopurinol.

⁴ In de eerste klinische studies werden misselijkheid en braken gerapporteerd. Bijkomende rapporten wijzen erop dat deze reactie geen significant probleem is en kan worden vermeden door allopurinol na de maaltijd in te nemen.

⁵ Leverdysfunctie werd gerapporteerd zonder een duidelijk bewijs van een meer generaliseerde overgevoeligheid.

⁶ Huidreacties zijn de meest frequente reacties en ze kunnen om het even wanneer tijdens de behandeling optreden. Ze kunnen zich manifesteren als jeuk, maculopapulaire letsels, soms schilferig, soms purpura-achtig en zelden exfoliatief, zoals Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN). Allopurinol moet ONMIDDELIJK stopgezet worden als dergelijke reacties optreden. Het risico voor SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, is het grootst in de eerste weken van de behandeling. Een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk vermoedelijk geneesmiddel leveren de beste resultaten voor de behandeling. Nadat milde reacties hersteld zijn, kan allopurinol, indien gewenst, opnieuw geïntroduceerd worden in een lage dosis (bv. 50 mg/dag) die geleidelijk wordt verhoogd. Het is aangetoond dat het HLA-B*5801-allel geassocieerd is met het risico op ontwikkeling van een overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN op allopurinol. De waarde van genotypering als screening om beslissingen te nemen over behandeling

met allopurinol is niet vastgesteld. Als de uitslag terugkeert, moet allopurinol DEFINITIEF stopgezet worden omdat er ernstigere overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie Immuunsysteemaandoeningen). Als SJS/TEN of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet kunnen worden uitgesloten, start dan NIET opnieuw met allopurinol als gevolg van de kans op een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis voor de besluitvorming.

⁷ Angio-oedeem werd gerapporteerd met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie.

⁸ Koorts werd gerapporteerd met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie op allopurinol (zie Immuunsysteemaandoeningen).

⁹ Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De inname van tot 22,5 g allopurinol werd gerapporteerd zonder bijwerkingen. Symptomen en tekenen waaronder misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid werden gerapporteerd bij een patiënt die 20 g allopurinol had ingenomen. Het herstel volgde na algemene ondersteunende maatregelen.

Behandeling

De massieve absorptie van Allopurinol Sandoz kan de activiteit van xanthine-oxidase sterk remmen, wat geen bijwerkingen zal veroorzaken behalve een effect op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, in het bijzonder 6-mercaptopurine en/of azathioprine.

Een adequate hydratatie om de optimale diurese te behouden, stimuleert de excretie van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan hemodialyse toegepast worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-jichtpreparaten, preparaten die de urinezuurproductie remmen

ATC-code: M04AA01

Allopurinol is een xanthine-oxidase-inhibitor. Allopurinol en zijn belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de urinezuurspiegel in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert. Naast de remming van het purine katabolisme bij sommige maar niet alle patiënten met hyperurikemie, wordt de de-novo-biosynthese van purines onderdrukt via feedback inhibitie van hypoxanthine-guanine fosforibosyltransferase. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinol-riboside en oxipurinol-7 riboside.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol is actief na orale toediening en wordt snel geabsorbeerd vanuit de bovenste gastro-intestinale tractus. Studies detecteerden allopurinol in het bloed 30-60 minuten na toediening. De schattingen van de biobeschikbaarheid variëren van 67% tot 90%. De piekplasmaspiegels van allopurinol treden gewoonlijk op ongeveer 1,5 uur na orale toediening van allopurinol, maar ze dalen snel en ze zijn nagenoeg niet meer te detecteren na 6 uur. De piekspiegels van oxipurinol treden gewoonlijk op na 3-5 uur na orale toediening van allopurinol en houden veel langer aan.

Distributie

Allopurinol is in verwaarloosbare mate gebonden aan plasma-eiwitten en veranderingen van de eiwitbinding zullen dus wellicht geen significante invloed hebben op de klaring. Het apparente distributievolume van allopurinol bedraagt ongeveer 1,6 liter/kg, wat wijst op een vrij sterke opname door de weefsels. Weefselconcentraties van allopurinol werden niet gerapporteerd bij de mens, maar het is waarschijnlijk dat allopurinol en oxipurinol in de hoogste concentraties aanwezig zullen zijn in de lever en de darmmucosa waar de activiteit van xanthine-oxidase hoog is.

Biotransformatie

Ongeveer 20% van de ingenomen allopurinol wordt uitgescheiden in de feces. De eliminatie van allopurinol gebeurt hoofdzakelijk door metabole conversie tot oxipurinol door xanthine-oxidase en aldehyde-oxidase, waarbij minder dan 10% van het ongewijzigd allopurinol wordt uitgescheiden in de urine. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 tot 2 uur.

Oxipurinol is een minder krachtige inhibitor van xanthine-oxidase dan allopurinol, maar de plasmahalfwaardetijd van oxipurinol is veel langer. De schattingen variëren van 13 tot 30 uur bij de mens. Bijgevolg blijft een effectieve inhibitie van xanthine-oxidase behouden gedurende een periode van 24 uur bij toediening van één enkele dosis allopurinol per dag. Patiënten met een normale nierfunctie zullen oxipurinol geleidelijk ophopen tot de steady-state plasmaconcentratie van oxipurinol is bereikt. Dergelijke patiënten die 300 mg allopurinol per dag innemen, zullen gewoonlijk plasmaconcentraties van oxipurinol van 5-10 mg/liter hebben.

Eliminatie

Oxipurinol wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine, maar heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het tubulaire reabsorptie ondergaat. De gerapporteerde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren van 13,6 uur tot 29 uur. De grote spreiding van deze waarden kan toegeschreven worden aan variaties in studieopzet en/of creatinineklaring bij de patiënten.

Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie

De klaring van allopurinol en oxipurinol is sterk verminderd bij patiënten met een slechte nierfunctie, wat leidt tot hogere plasmaspiegels bij chronische behandeling. Patiënten met nierinsufficiëntie, waarbij de creatinineklaring gelegen was tussen 10 en 20 ml/min, hadden plasmaconcentraties van oxipurinol van ongeveer 30 mg/liter na een langdurige behandeling met 300 mg allopurinol per dag. Dit is ongeveer de concentratie die bereikt zou worden met doses van 600 mg/dag bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met nierinsufficiëntie is bijgevolg een dosisverlaging van allopurinol vereist.

Farmacokinetiek bij oudere patiënten.

De kinetiek van het geneesmiddel zal wellicht niet veranderen tenzij in geval van een verslechtering van de nierfunctie (zie Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratogeniciteit

Een studie bij muizen die intraperitoneale doses van 50 of 100 mg/kg kregen op dagen 10 of 13 van de dracht leidde tot foetale afwijkingen, hoewel in een vergelijkbare studie bij ratten in een dosis van 120 mg/kg op dag 12 van de dracht geen afwijkingen werden waargenomen. In uitgebreide studies met toediening van hoge orale doses allopurinol bij muizen tot 100 mg/kg/dag, ratten tot 200 mg/kg/dag en konijnen tot 150 mg/kg/dag tijdens dagen 8 tot 16 van de dracht werden geen teratogene effecten waargenomen.

Een *in vitro* studie waarin speekselklieren van de foetusmuis in cultuur werden gebruikt om embryotoxiciteit te detecteren, toonde aan dat allopurinol wellicht geen embryotoxiciteit veroorzaakt zonder ook maternale toxiciteit te veroorzaken.

In dierexperimenten leidde de langdurige toediening van hoge doses van allopurinol tot de vorming van xanthineprecipitaten (urolithiasis), wat leidde tot morfologische veranderingen van de urinifere organen.

Er zijn geen bijkomende niet-klinische gegevens die als relevant worden beschouwd voor de klinische veiligheid buiten deze die opgenomen zijn in andere rubrieken van deze SKP.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Povidon
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

HDPE-fles:
Houdbaarheid na eerste opening: 6 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Allopurinol Sandoz 100 mg tabletten

Blisterverpakking: PVC/Alu
Verpakkingsgrootten: 20, 30, 50, 60, 100 tabletten
30 x 1 tabletten als eenheidsdosis

Fles: HDPE-container met kindveilige PP-dop of zonder kindveilige PP-dop met inductieafsluiting

Verpakkingsgrootten: 50, 100, 105, 125, 250, 500 tabletten

Allopurinol Sandoz 300 mg tabletten

Blisterverpakking: PVC/Alu
Verpakkingsgrootten: 30, 60, 100 tabletten
30 x 1 tabletten als eenheidsdosis

Fles: HDPE-container met kindveilige PP-dop
Verpakkingsgrootten: 100, 105, 125 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

100 mg (blisterverpakking): BE499440
100 mg (fles): BE499457
300 mg (blisterverpakking): BE499466
300 mg (fles): BE499475

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juli 2016
Datum van laatste verlenging: 17 december 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2022

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2022