

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Allopurinol Teva 100 mg Comprimés
Allopurinol Teva 300 mg Comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 ou 300 mg d'allopurinol.

Excipients (à effet notoire)

100 mg : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 57 mg de lactose.

300 mg : Chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalent à 171 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

100 mg : Comprimés blancs, ronds, biconvexes, gravés « 4K1 4K1 » d'un côté et barre de cassure des deux côtés.

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

300 mg : Comprimés blancs, ronds, biconvexes, gravés « 2K1 2K1 » d'un côté et barre de cassure sur l'autre côté.

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

Allopurinol Teva est indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents :

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 précautions diététiques (notamment 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 :

Voie orale.

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 Teva 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 :

Clairance de la créatinine

>20 ml/

10-20 ml/min

<10 ml/min

Posologie

Posologie usuelle

100-200 mg par jour

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 les 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

Allopurinol Teva peut être pris par voie orale en une prise par jour. Pour améliorer la tolérance gastro-intestinale, Allopurinol Teva 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

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).

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.

L'allopurinol ne doit pas être prescrit à des patients traités par azathioprine ou 6-mercaptopurine, sauf si la dose de ces médicaments est réduite au quart de la dose précédemment prescrite (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique ou rénale : 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'urètre.

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 (voir rubrique 4.8 : Affections du système immunitaire et Affections de la peau et du tissu sous cutané).

Insuffisance rénale chronique

Insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, peuvent être à risque accru de développer des réactions d'hypersensibilité y compris SSJ/NET associés à l'allopurinol. Une vigilance accrue pour les signes du syndrome d'hypersensibilité ou SSJ/NET est nécessaire et le patient devrait être informé de la nécessité d'arrêter le traitement immédiatement et définitivement à l'apparition des premiers 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, 8-15 % au sein de la population Thaï, environ 12 % au sein de la population coréenne et 1 à 2 % chez les individus d'origine japonaise ou européenne.

Avant de débiter le traitement par l'allopurinol, le dépistage du HLA-B * 5801 doit être envisagé dans les sous-groupes de patients où la prévalence de cet allèle est élevée. En plus, a maladie rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Dans le cas où aucun génotypage HLA-B * 5801 n'est disponible pour les patients ayant une ascendance Han chinoise, thaïlandaise ou coréenne, les bénéfices doivent être soigneusement évalués et considérés comme supérieurs aux éventuels risques plus élevés avant le début du traitement. L'utilisation du génotypage n'a pas été établie chez d'autres populations de patients

Si l'on sait que le patient est porteur de l'allèle HLA-B*5801 (surtout les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne), l'utilisation d'allopurinol ne doit pas être instauré à moins qu'il n'y ait pas d'autres options thérapeutiques et si l'on estime que les bénéfices éventuels sont supérieurs aux risques potentiels. Il est nécessaire d'être particulièrement vigilant concernant la détection des signes d'un syndrome d'hypersensibilité ou d'un SSJ/d'une NET. Informer également le patient concernant la nécessité d'arrêter immédiatement le traitement dès l'apparition des premiers symptômes (voir rubrique 4.8).

Le SJS / TEN peut toujours se produire chez les patients dont le HLA-B * 5801 est négatif, quelle que soit leur origine ethnique.

Affections thyroïdiennes : Dans le cadre d'une étude d'extension à long terme en ouvert, des valeurs de TSH accrues (> 5,5 µUI / ml) ont été observées chez des patients sous traitement à long terme par l'allopurinol (5,8%). La prudence est requise lorsque l'allopurinol est utilisé chez les patients présentant une altération de la fonction thyroïdienne.

Excipient(s)

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.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

6-mercaptopurine et azathioprine :

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui est inactivée par l'action de la xanthine oxydase. Lorsque la 6-mercaptopurine et l'azathioprine sont administrées en même temps que l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'inhibition de la xanthine oxydase prolonge leur activité. 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 pancytopenie 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) :

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 hypoglycémiant car l'allopurinol et le chlorpropamide entrent en compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale. Une adaptation de la posologie du chlorpropamide peut être nécessaire pendant le traitement par l'allopurinol.

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.

Cytostatiques :

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

Un contrôle de la numération sanguine doit donc être effectué 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 les inhibiteurs de l'ECA, 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 de manière concomitante, l'allopurinol peut avoir un effet atténué. Il doit y avoir un intervalle d'au moins 3 heures entre la prise des deux médicaments.

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.

Allopurinol pendant l'allaitement n'est pas recommandé.

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 post-marketing. 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 ($< 1/10\ 000$),

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

L'incidence des effets indésirables augmente en cas d'altération des fonctions rénale ou hépatique.

Résumé tabulé des effets indésirables

Classe Système Organe	Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	Très rare	Furoncle
Affections du sang et du système lymphatique	Très rare	Agranulocytose ¹ Thrombocytopénie ¹ Anémie aplasique ¹ Leucopénie Leucocytose Éosinophilie Aplasie érythrocytaire pure
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité ²
	Très rare	Lymphome T angioimmunoblastique ₃ 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 Paralysie Ataxie Neuropathie périphérique

Classe Système Organe	Fréquence	Réaction indésirable
		Paresthésie Somnolence Mal de tête Dysgueusie
Troubles oculaires	Très rare	Cataract Déficiência 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	Douleur épigastrique Vomissement ⁴ Nausée ⁴ Diarrhées
	Très rare	Hématémèse Stéatorrhée Stomatite Changement d'habitude intestinale
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Test de la fonction hépatique anormal ⁵
	Rare	Hépatite (y compris nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) ⁵
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson syndrome/ nécrolyse épidermique toxique ⁶
	Très rare	Angioedème ⁷ Toxidermie Alopécie Changement de couleur des cheveux
	Fréquence indéterminée	Réaction lichénoïde médicamenteuse
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très rare	Douleur musculaire
Troubles rénaux et urinaires	Rare	Urolithiase
	Très rare	Hématurie

Classe Système Organe	Fréquence	Réaction indésirable
		Urémie
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 ⁸
Investigations	Fréquent	Hormone stimulant la thyroïde du sang augmentée ⁹

¹ De très rares cas de thrombopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique, en particulier chez des personnes souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ont été rapportés. Cela met en évidence la nécessité d'une surveillance particulière chez ce groupe de patients.

^{2 2} Des réactions d'hypersensibilité sévères, telles que réactions cutanées associée à une exfoliation, de la fièvre, une lymphadénopathie, une arthralgie et/ou une éosinophilie, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) surviennent rarement (voir également «Affections de la peau et du tissu sous cutané»).

Une vascularite associée et une réaction tissulaire peuvent se manifester de diverses manières : hépatite, insuffisance rénale, cholangite aiguë, calculs de xanthine et, très rarement, épilepsie. Des cas très rares de choc anaphylactique ont été rapportés. Si ces réactions surviennent, quel que soit le stade du traitement, l'allopurinol doit être *immédiatement et définitivement arrêté*.

Les corticostéroïdes peuvent permettre de surmonter les réactions cutanées d'hypersensibilité. Une affection multi-organique d'hypersensibilité retardée (connue sous le nom de « syndrome d'hypersensibilité » ou « DRESS ») s'accompagnant d'une fièvre, d'éruptions cutanées, d'une vascularite, de lymphadénopathies, d'un pseudolymphome, d'arthralgies, d'une leucopénie, d'une éosinophilie, d'une hépato-splénomégalie, d'anomalies des tests de fonction hépatique et d'un syndrome d'atrésie des voies biliaires (destruction et disparition des voies biliaires intra-hépatiques), survenant au cours de diverses associations. D'autres organes peuvent également être touchés (p. ex. foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon). Si ces réactions surviennent, à tout moment pendant le traitement, arrêter immédiatement et d'une manière permanente le traitement par allopurinol.

Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisée sont survenues, une affection rénale et/ou hépatique était généralement présente, particulièrement en cas d'évolution fatale.

³ Une adénopathie angio-immunoblastique a été décrite, très rarement, après biopsie d'une lymphadénopathie généralisée. Elle semble réversible à l'arrêt de l'allopurinol.

⁴ Dans des études cliniques antérieures, des nausées et vomissements ont été rapportés. La tolérance gastro-intestinale est améliorée en administrant l'allopurinol après les repas.

⁵ Un dysfonctionnement hépatique a été rapporté sans signe notable d'hypersensibilité plus généralisée.

⁶ Les réactions cutanées sont les plus fréquentes et elles peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Elles peuvent être de type de prurit ou d'exanthème maculopapuleux avec desquamation et démangeaison occasionnelle ou, plus rarement, avec exfoliation, comme le syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (SSJ / NET). Dans ces cas, il convient d'interrompre immédiatement le

traitement par l'allopurinol. Le risque de survenue de SSJ et NET, ou d'autres réactions d'hypersensibilité graves, est plus élevé dans les premières semaines de traitement.. Un diagnostic précoce et l'arrêt immédiat de tout médicament suspect permet une meilleure prise en charge de ces réactions. On a montré que l'allèle HLA-B*5801 est associé avec le risque de développement d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol, ainsi qu'au syndrome de Stevens-Johnson SSJ et NET. L'utilisation du génotypage comme outil de dépistage pour prendre les décisions sur le traitement par l'allopurinol n'a pas été établie.

Après guérison d'une réaction légère, l'allopurinol peut être réinstauré, si besoin, à une posologie peu élevée (par ex. 50 mg par jour), et augmentée progressivement. En cas de réapparition des troubles cutanés, renoncer définitivement à utiliser l'allopurinol, étant donné le risque d'apparition de réactions d'hypersensibilité sévères (voir «Affections du système immunitaire»). Si un SSJ/une NET, ou d'autres réactions graves d'hypersensibilité, ne peuvent être écartés, NE PAS réintroduire l'allopurinol à cause du risque de survenue de réaction sévère ou même fatale.

Le diagnostic clinique de SSJ/NET sera toujours la base pour la prise de décision. Si de telles réactions surviennent à n'importe quel moment pendant le traitement, la prise d'allopurinol doit être arrêtée *immédiatement et définitivement*.

⁷ Des angio-œdèmes ont été rapportés avec et sans signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité généralisée.

⁸ Des cas de fièvre survenant avec ou sans symptômes d'une réaction d'hypersensibilité généralisée à l'allopurinol ont été rapportés (voir Affections du système immunitaire).

⁹ La survenue d'une augmentation de l'hormone thyroïdienne (TSH) dans les études pertinentes n'a pas rapporté d'impact sur les taux de T4 libre ou avait des niveaux de TSH 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 – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@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.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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.

Distribution

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.

Biotransformation

Le principal métabolite de l'allopurinol est oxipurinol. Les autres métabolites de l'allopurinol comprennent l'allopurinol-riboside et oxipurinol-7-riboside.

Elimination

Environ 20% de l'allopurinol ingéré est excrété dans les fèces. L'élimination de l'allopurinol est principalement effectuée par la conversion métabolique de l'oxipurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde-oxydase, avec moins de 10% du médicament inchangé excrété dans l'urine. L'allopurinol a une demi-vie plasmatique d'environ 0,5 à 1,5 h.

L'oxipurinol est un inhibiteur moins puissant de la xanthine oxydase que l'allopurinol, mais la demi-vie plasmatique d'oxipurinol est beaucoup plus longue. Les estimations vont de 13 à 30 h chez l'homme. Par conséquent l'inhibition efficace de la xanthine oxydase est maintenue sur une période de 24 h avec une dose quotidienne unique de l'allopurinol. Les patients ayant une fonction rénale normale accumulent progressivement

l'oxipurinol jusqu'à ce qu'un état d'équilibre de la concentration de l' oxipurinol plasmatique soit atteint. Ces patients, en prenant 300 mg d'allopurinol par jour auront généralement des concentrations plasmatiques oxipurinol de 5 à 10 mg / 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 valeurs rapportées pour la demi-vie d'élimination vont de 13,6 à 29 heures. 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 rapportée. 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

Mutagenicité et carcinogénicité

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

l'allopurinol ne produit pas de composés nitrés *in vitro* ou d'affecter la transformation des lymphocytes *in vitro*.

La preuve biochimique et d'autres enquêtes cytologiques suggèrent fortement que l'allopurinol n'a pas d'effets délétères sur l'ADN à n'importe quel stade du cycle cellulaire et n'est pas mutagène.

Aucun signe de cancérogénicité n'a été constaté chez les souris et les rats traités par allopurinol pour un maximum de 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^e et 13^e 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^e jour de la gestation. De vastes études effectuées à des doses d'allopurinol élevées, administrées entre les 8^e et 16^e 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.

Dans des études menées sur des animaux, l'administration à long terme de doses élevées d'allopurinol a entraîné la formation de précipités de xanthine (urolithiase) qui a entraîné des modifications morphologiques du tractus urinaire.

Il n'existe aucune autre donnée considérée comme pertinente en termes d'innocuité clinique que celles présentées dans les autres rubriques de ce RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Silice colloïdale anhydre
Amidon de maïs
Cellulose pulvérisée
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Laurylsulfate de sodium
Povidone K30
Stéarate de magnésium (E470b)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Plaquette transparente en PVC/PVdC/aluminium :

Pas de précautions particulières de conservation.

Flacons en HDPE :

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette transparente en PVC/PVdC/aluminium. Les conditionnements disponibles sont :

Allopurinol Teva 100 mg comprimés: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 et 500 comprimés et emballage hospitalier de 50 comprimés.

Allopurinol Teva 300 mg comprimés: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 et 500 comprimés et emballage hospitalier de 50 comprimés.

Flacons en HDPE. Les conditionnements disponibles sont:

Allopurinol Teva 100 mg comprimés: 30 comprimés en flacon de 35 ml et 100 comprimés en flacon de 35 ml.

Allopurinol Teva 300 mg comprimés: 30 comprimés en flacon de 35 ml et 100 comprimés en flacon de 100 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

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

100 mg plaquette: BE375575

100 mg flacon HDPE : BE443703

300 mg plaquette: BE375584

300 mg flacon HDPE : BE443712

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

Date de première autorisation : 12 août 2010

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 09 février 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2025.

Date d'approbation du texte : 12/2025.