

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol Teva 100 mg Tabletten
Allopurinol Teva 300 mg Tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 of 300 mg allopurinol.

Hulpstof(fen) met bekend effect

100 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenstemmend met 57 mg lactose.

300 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenstemmend met 171 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

100 mg: Witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan één kant de inscriptie "4K1 4K1" en breukstreep aan beide kanten.

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

300 mg: Witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan één kant de inscriptie "2K1 2K1" en breukstreep aan de andere kant.

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allopurinol Teva is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, kinderen en adolescenten:

Volwassenen

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

Kinderen en adolescenten

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering:

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

2 - 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 100 - 200 mg per dag bij lichte aandoeningen, 300 - 600 mg per dag bij matig ernstige aandoeningen, of 700 - 900 mg per dag bij ernstige aandoeningen. Allopurinol moet gestart worden in een lage dosering, bijv. 100 mg/dag, om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag alleen worden verhoogd als de serum-uratarespons onvoldoende is. Bijzondere voorzichtigheid is vereist als de nierfunctie slecht is (zie *Dosisrichtlijnen bij nierstoornissen*).

Pediatrische patiënten (tot maximaal 15 jaar)

10 - 20 mg/kg lichaamsgewicht /dag tot maximaal 400 mg per dag verdeeld over 3 dosissen. Het gebruik bij kinderen is zelden aangewezen, behalve bij maligne aandoeningen, in het bijzonder bij leukemie en bepaalde enzymstoornissen, bijvoorbeeld het Lesch-Nyhan syndroom.

Oudere patiënten

Geen specifieke dosisaanbevelingen; de laagste dosering die zorgt voor een voldoende verlaging van de uraatspiegel moet gebruikt worden. Zie dosisadvies onder *Dosisrichtlijnen bij nierstoornissen* (zie ook rubriek 4.4).

Dosisrichtlijnen bij nierstoornissen

Allopurinol en zijn metabolieten worden uitgescheiden via de nieren; bijgevolg kan een verstoorde nierfunctie leiden tot retentie van het geneesmiddel en/of zijn metabolieten. De plasmahalfwaardetijden kunnen bijgevolg verlengd zijn. Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor dosisaanpassingen bij nierfunctiestoornissen:

Creatinineklaring

Dosering

>20 ml/min	gebruikelijke dosis
10-20 ml/min	100-200 mg per dag
<10 ml/min	100 mg/dag of langere dosisintervallen

Ernstige aandacht is vereist in geval van een verstoorde nierfunctie; de behandeling moet gestart worden in een dosis van maximaal 100 mg/dag en mag alleen verhoogd worden als de uraatespons in het serum en/of de urine onvoldoende is. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of om eenmalige dosissen 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.

Dosisrichtlijnen bij nierdialyse

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 onmiddellijk na elke dialysesessie, zonder toediening tussenin, overwogen worden.

Dosering bij leverfunctiestoornis

Lagere dosissen moeten gebruikt worden bij patiënten met een leverfunctiestoornis. Periodieke leverfunctietesten worden aanbevolen in de beginstadia van de behandeling.

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraat turnover bijv. neoplasmie, Lesch-Nyhan syndroom

Het is aan te raden om een bestaande hyperuricemie en/of hyperuricosurie te corrigeren met allopurinol 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 urinair uraat/urinezuur te verhogen. Het wordt aanbevolen om lage dosissen allopurinol te gebruiken.

Als een uraatnefropathie of een andere pathologische afwijking de nierfunctie heeft verstoord, moet het advies onder *Dosisrichtlijnen bij nierstoornissen* gevolgd worden.

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

Monitoring advies: 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 mag eenmaal per dag oraal worden ingenomen. Om de gastro-intestinale tolerantie te verhogen, moet het ingenomen worden na een maaltijd. 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 over de loop van de dag.

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

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

Allopurinol mag niet voorgeschreven worden aan patiënten die behandeld worden met azathioprine of 6-mercaptopurine tenzij de dosis van deze geneesmiddelen wordt verlaagd tot een kwart van de dosis die vroeger werd voorgeschreven (zie rubriek 4.5).

Lever- of nierinsufficiëntie: Lagere dosissen moeten gebruikt worden bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis (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 hyperuricemie per se wordt gewoonlijk niet beschouwd als een indicatie voor het gebruik van allopurinol. De toediening van vloeistof en dieetaanpassingen in associatie met de behandeling van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren.

Afzetting van xanthine: Bij aandoeningen waarbij de snelheid van uraatforming sterk is toegenomen (bijv. 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 urinaire tractus te veroorzaken. Dit risico kan geminimaliseerd worden door voldoende hydratatie om een optimale verdunning van de urine te bereiken.

Impactie van urinezuurnierstenen: Bij een adequate behandeling met allopurinol kunnen grote urinezuurstenen in het nierbekken oplossen, met een minieme kans op impactie in de ureter.

Bij de behandeling van jichtnier en urinezuurstenen moet het geproduceerde urinevolume minstens 2 liter per dag bedragen en de urinaire pH moet binnen het interval van 6,4 – 6,8 worden gehouden.

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN: Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en Stevens-Johnson syndroom (SJS)/ toxische epidermale necrolyse (TEN). Deze reacties zijn klinische diagnoses, en hun klinische manifestaties blijven de basis voor de besluitvorming. Als dergelijke reacties op om het even welk moment tijdens de behandeling optreden, moet allopurinol onmiddellijk gestaakt worden. Bij patiënten met een overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mag de behandeling met allopurinol niet hervat worden. Corticosteroiden kunnen nuttig zijn om overgevoeligheidsreacties van de huid te overwinnen (zie rubriek 4.8: Immuunsysteemaandoeningen en Huid- en onderhuidaandoeningen).

Chronische nierinsufficiëntie

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica (inclusief thiazidediuretica), hebben een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties waaronder SJS/TEN geassocieerd met allopurinol. Extra waakzaamheid is vereist voor de tekenen van overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN en de patiënt moet worden geïnformeerd over de noodzaak om onmiddellijk en definitief te stoppen met de behandeling bij de eerste tekenen van symptomen (zie rubriek 4.8).

*HLA-B*5801 allel:* Er werd aangetoond dat het HLA-B*5801 allel geassocieerd is met het risico op de ontwikkeling van allopurinol-gerelateerd overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie van het HLA-B*5801 allel varieert aanzienlijk tussen etnische populaties: tot 20% in de Han-Chinese populatie, 8-15% in de Thaise populatie, ongeveer 12% in de Koreaanse populatie en 1-2% bij personen van Japanse of Europese origine.

Screening op HLA-B * 5801 dient te worden overwogen in subgroepen van patiënten waarvan bekend is dat de prevalentie van dit allel hoog is voordat de behandeling met allopurinol wordt gestart. Chronische nierziekte kan bovendien het risico bij deze patiënten verhogen. Als er geen HLA-B * 5801-genotypering beschikbaar is voor patiënten met Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, moeten de voordelen grondig worden beoordeeld en opwegen tegen de mogelijke hogere risico's voordat met de behandeling wordt gestart. Het gebruik van genotypering is niet vastgesteld in andere patiëntenpopulaties.

Als de patiënt een bekende drager van HLA-B*5801 is (vooral patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst), mag het gebruik van allopurinol niet worden gestart, tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en als de voordelen vermoedelijk 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 de behandeling onmiddellijk te stoppen bij het eerste optreden van symptomen (zie rubriek 4.8).

SJS / TEN kan nog steeds voorkomen bij patiënten die negatief zijn bevonden voor HLA-B * 5801, ongeacht hun etnische afkomst.

Schildklieraandoeningen: Verhoogde TSH-waarden (> 5,5 µIU / ml) werden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met allopurinol (5,8%) in een langer open-label extensieonderzoek. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een veranderde schildklierfunctie.

Hulpstof(fen)

Lactose

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine: Bij gelijktijdige toediening met allopurinol, moet de dosis van 6-mercaptopurine of azathioprine verlaagd worden tot 25% van de gebruikelijke dosering. Allopurinol is een xanthine-oxidase inhibitor en werkt de metabole inactivering van azathioprine en 6-mercaptopurine tegen. De serumconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toxische spiegels bereiken, tenzij er een dosisverlaging wordt toegepast.

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 metaboliet van allopurinol die zelf therapeutisch actief is, wordt op dezelfde manier uitgescheiden via de nieren als uraat. Bijgevolg kunnen geneesmiddelen met uricosurische activiteit zoals probenecid of hoge dosissen 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 hypoglycemische activiteit omdat allopurinol en chloorpropamide een competitie kunnen aangaan voor excretie in de niertubuli. Dosisaanpassing van chloorpropamide kan nodig zijn tijdens de behandeling met allopurinol.

Coumarine anticoagulantia: Er waren zeldzame rapporten 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 gerapporteerd. 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.

Cytostatica: Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijvoorbeeld cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden) komen bloeddyscrasieën frequenter voor dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Bloedonderzoek moet daarom met regelmatige tussenpozen worden uitgevoerd.

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 terminaalhalfwaardetijd veranderd was. De gelijktijdige toediening van deze 2 geneesmiddelen wordt over het algemeen niet aanbevolen. Als het gelijktijdig 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 serumuraat- en plasma-oxypurinolconcentraties.

Een verhoogd risico op overgevoeligheid is gemeld wanneer allopurinol wordt gegeven met diuretica, in het bijzonder thiaziden, met name bij nierinsufficiëntie.

Angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers: Bij gelijktijdige toediening van allopurinol en ACE-remmers kan het risico op huidreacties verhoogd zijn, in het bijzonder in geval van chronische nierinsufficiëntie.

Aluminiumhydroxide: Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Er moet een interval van ten minste 3 uur zijn tussen het innemen van beide geneesmiddelen.

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 kind.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metabool oxipurinol uitgescheiden worden in de moedermelk bij de mens.

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.

Allopurinol wordt tijdens de borstvoeding niet aanbevolen.

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

Aangezien bijwerkingen zoals vertigo, slaperigheid en ataxie gerapporteerd 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 post-marketing surveillance werden beschouwd als zelden of zeer zelden. De volgende conventie werd gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$);

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

Zeer zelden ($< 1/10.000$),

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

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

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en aandoeningen	Zeer zelden	Furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose ¹ Trombocytopenie ¹ Aplastische anemie ¹ Leukopenie Leukocytose Eosinofilie Zuivere erythrocytaire aplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid ²
	Zeer zelden	Angio-immunoblastisch T-cellymfoom ³ Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus Hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma Paralyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Gezichtsvermogen afgenomen Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Epigastrische pijn Braken ⁴ Misselijkheid ⁴ Diarree
	Zeer zelden	Recurrente hematemesis Steatorroe Stomatitis Veranderde stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Afwijkende leverfunctietesten ⁵
	Zelden	Hepatitis (inclusief levernecrose en Granulomateuze hepatitis) ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyses ⁶

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerking
	Zeer zelden	Angio-oedeem ⁷ Toxicodermie Alopecia Haarkleurveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urolithiase
	Zeer zelden	Hematurie Uremie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvuchtbaarheid mannelijk Erectiele disfunctie Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Koorts ⁸
Onderzoeken	Vaak	Hyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ⁹

¹ Er werden zeer zeldzame rapporten 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 Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder huidreacties geassocieerd met afschilfering, koorts, lymfadenopathie, artralgie en/of eosinofilie met inbegrip van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse treden zelden op (zie Huid- en onderhuidaandoeningen). Geassocieerde vasculitis en weefselreacties kunnen zich op verschillende manieren manifesteren zoals hepatitis, nierfunctiestoornis, acute cholangitis, xanthinestenen en zeer zelden, convulsies. Zeer zelden werd een acute anafylactische shock gerapporteerd. Als dergelijke reacties optreden, dit kan om het even wanneer tijdens de behandeling zijn, moet allopurinol *onmiddellijk en definitief* worden stopgezet.

Corticosteroiden kunnen nuttig zijn om overgevoeligheidsreacties ter hoogte van de huid te behandelen. Een vertraagd multi-orgaan overgevoeligheidssyndroom (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) met koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, abnormale leverfunctietesten en VBDS ('vanishing bile duct syndrome') (destructie en verdwijning van de intrahepatische galkanalen) die optreden in verschillende combinaties. Andere organen kunnen ook getroffen zijn (bijv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard en colon). Als dergelijke reacties op om het even welk moment tijdens de behandeling optreden, moet allopurinol onmiddellijk en permanent stopgezet worden. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal lever- en nierstoornissen aanwezig, in het bijzonder als de afloop fataal was.

³ Zeer zelden is angio-immunoblastair T-cellymfoom beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Het blijkt reversibel te zijn na het staken van allopurinol.

⁴ In de eerste klinische studies werden misselijkheid en braken gerapporteerd. Om de gastro-intestinale tolerantie te verhogen, moet allopurinol ingenomen worden na een maaltijd.

⁵ Leverdysfunctie werd gerapporteerd zonder een duidelijk bewijs van een meer veralgemeende 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 het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS / TEN). Allopurinol moet onmiddellijk stopgezet worden als dergelijke reacties optreden. Het hoogste risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, ligt binnen de eerste weken van de behandeling. De beste aanpak van dergelijke reacties is een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdachte geneesmiddel. Van het HLA-B*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN.. De bruikbaarheid van genotypering als screeningsinstrument voor het nemen van beslissingen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld. Nadat milde reacties hersteld zijn, kan allopurinol, indien gewenst, opnieuw geïntroduceerd worden in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag) die geleidelijk wordt verhoogd. Als de rash terugkeert, moet allopurinol *definitief* stopgezet worden omdat er ernstigere overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie *Immuunsysteemaandoeningen*). Als SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, introduceer allopurinol dan NIET opnieuw in verband met het potentieel voor een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN blijft de basis voor de besluitvorming. Als dergelijke reacties optreden tijdens de behandeling, moet de inname van allopurinol *onmiddellijk en definitief* gestopt worden.

⁷ Angio-oedeem werd gerapporteerd met en zonder tekens en symptomen van een meer veralgemeende overgevoeligheidsreactie.

⁸ Koorts werd gerapporteerd met en zonder tekens en symptomen van een meer veralgemeende overgevoeligheidsreactie op allopurinol (zie *Immuunsysteemaandoeningen*).

⁹ Het optreden van verhoogd schildklierstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken rapporteerde geen effect op de vrije T4-niveaus of had TSH-niveaus die indicatief zijn voor 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De inname van tot 22,5 g allopurinol werd gerapporteerd zonder bijwerkingen. Symptomen en tekens waaronder misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid werden gerapporteerd bij een patiënt die 20 g allopurinol had ingenomen. Het herstel volgde na algemene ondersteunende maatregelen. De massieve absorptie van allopurinol 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: Preparaten die de urinezuurproductie remmen, ATC Code: M04A A01

Werkingsmechanisme

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 hyperuricemie, wordt de de-novo-biosynthese van purines onderdrukt via feedback inhibitie van hypoxanthine-guanine fosforibosyltransferase.

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 biodisponibiliteit 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 apparent distributievolumen 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

De belangrijkste metaboliet van allopurinol is oxipurinol. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

Eliminatie

Ongeveer 20% van de ingenomen allopurinoldosis wordt binnen 48-72 uur via de feces uitgescheiden. Eliminatie van allopurinol geschiedt voornamelijk door metabole omzetting naar oxipurinol door xanthine-oxidase en aldehyde-oxidase. Minder dan 10% van het onveranderde geneesmiddel wordt via de urine uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 0,5-1,5 uur.

Oxipurinol is een minder krachtige remmer van xanthine-oxidase dan allopurinol, maar de plasmahalfwaardetijd van oxipurinol is veel langer. Schattingen bij de mens lopen uiteen van 13 tot 30 uur. Daarom kan met een enkele dagelijkse dosis allopurinol effectieve remming van xanthine-oxidase gedurende 24 uur bereikt worden. Patiënten met een normale nierfunctie zullen geleidelijk oxipurinol accumuleren totdat een steady-state plasmaconcentratie hiervan bereikt is. Dergelijke patiënten die 300 mg allopurinol per dag innemen, zullen doorgaans oxipurinolplasmaspiegels hebben van 5-10 mg/l.

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

Farmacokinetiek bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

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 een nierfunctiestoornis, 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 dosissen van 600 mg/dag bij patiënten met een normale nierfunctie. Bij patiënten met een nierfunctiestoornis 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 patiënten met een nierfunctiestoornis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese

Cytogenetische studies tonen aan dat allopurinol geen chromosoomafwijkingen in menselijke bloedcellen *in vitro* induceert in concentraties tot 100 microgram/ml en *in vivo* in doseringen tot 600 mg/dag voor een gemiddelde duur van 40 maanden.

Allopurinol produceert geen nitrosoverbindingen *in vitro* of beïnvloedt de lymfocyt transformatie *in vitro*.

Bewijs uit biochemische en andere cytologische onderzoeken suggereert sterk dat allopurinol geen gevaarlijke gevolgen voor DNA in enig stadium van de celcyclus heeft en niet mutageen is.

Er is geen bewijs van kankerverwekkendheid gevonden bij muizen en ratten die behandeld werden met allopurinol gedurende maximaal 2 jaar.

Teratogeniciteit

Een studie bij muizen die intraperitoneale dosissen 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 dosissen van 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 dosissen 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
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Maïszetmeel
Cellulose in poedervorm
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Natriumlaurylsulfaat
Povidon K30
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Transparante PVC/PVdC/Aluminiumblisterverpakking:

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

HDPE fles:

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante PVC/PVdC/Aluminium-blisterverpakking. De beschikbare verpakkingsgrootten zijn:

Allopurinol Teva 100 mg Tabletten: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 en 500 tabletten en ziekenhuisverpakking van 50 tabletten.

Allopurinol Teva 300 mg Tabletten: 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 en 500 tabletten en ziekenhuisverpakking van 50 tabletten.

HDPE-flessen. De beschikbare verpakkingsgrootten zijn:

Allopurinol Teva 100 mg Tabletten: 30 tabletten in een fles van 35 ml of 100 tabletten in een fles van 35 ml.

Allopurinol Teva 300 mg Tabletten: 30 tabletten in een fles van 35 ml of 100 tabletten in een fles van 100 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

100 mg blisterverpakking:	BE375575
100 mg HDPE fles:	BE443703
300 mg blisterverpakking:	BE375584
300 mg HDPE fles:	BE443712

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 augustus 2010
Datum van laatste verlenging: 09 februari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2022.

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2022.