

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allosandoz 100 mg tabletten

Allosandoz 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Allosandoz 100 mg tabletten

Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.

Allosandoz 300 mg tabletten

Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allosandoz 100 mg tabletten

Een witte, ronde, biconvexe tablet met een breukstreep aan een kant.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

Allosandoz 300 mg tabletten

Een witte tot gebroken witte, biconvexe, langwerpige tablet met een breukstreep aan beide kanten.

De tablet kan in gelijke doses worden verdeeld.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allosandoz 100 mg

Volwassenen

- Alle vormen van hyperurikemie die niet kunnen worden gecontroleerd met een dieet, met serumurinezuurwaarden van $535 \mu\text{mol/l}$ (9 mg/100 ml) en meer en bij klinische complicaties van hyperurikemie, vooral manifeste jicht, uraatnefropathie, bij het oplossen en de preventie van urinezuurstenen en bij de preventie van vorming van calciumoxalaatstenen bij concomitante hyperurikemie

Volwassenen, kinderen en adolescenten ≥ 15 kg lichaamsgewicht

- secundaire hyperurikemie van wisselende oorsprong

Kinderen en adolescenten ≥ 15 kg lichaamsgewicht

- urinezuurnefropathie tijdens behandeling van leukemie
- hereditaire enzymdeficiëntiestoornis, Lesch-Nyhan-syndroom (partiële of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferasedeficiëntie) en adeninefosforibosyltransferasedeficiëntie.

Allosandoz 300 mg

Volwassenen

- Alle vormen van hyperurikemie die niet kunnen worden gecontroleerd met een dieet, met serumurinezuurwaarden van $535 \mu\text{mol/l}$ (9 mg/100 ml) en meer en bij klinische complicaties van

hyperurikemie, vooral manifeste jicht, uraatnefropathie, bij het oplossen en de preventie van urinezuurstenen en bij de preventie van vorming van calciumoxalaatstenen bij concomitante hyperurikemie

Volwassenen, kinderen en adolescenten ≥ 45 kg lichaamsgewicht

- secundaire hyperurikemie van wisselende oorsprong

Kinderen en adolescenten ≥ 45 kg lichaamsgewicht

- urinezuurnefropathie tijdens behandeling van leukemie
- hereditaire enzymdeficiëntiestoornis, Lesch-Nyhan-syndroom (partiële of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferasedeficiëntie) en adeninefosforibosyltransferasedeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Allopurinol moet worden gestart in een lage dosering, bv. 100 mg/dag om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuraatrespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is (zie “Nierinsufficiëntie”).

De volgende toedieningsschema's worden aangeraden:

100 mg tot 200 mg per dag bij lichte aandoeningen,

300 mg tot 600 mg per dag bij matig ernstige aandoeningen,

700 mg tot 900 mg per dag bij ernstige aandoeningen.

Doseringen hoger dan 300 mg moeten worden gegeven als gefractioneerde doses van hoogstens 300 mg per gift. Als een dosering in mg/kg lichaamsgewicht vereist is, moet 2-10 mg/kg lichaamsgewicht/dag worden gegeven.

Allosandoz 100 mg tabletten

Pediatrische patiënten ≥ 15 kg lichaamsgewicht

Allosandoz 300 mg tabletten

Pediatrische patiënten ≥ 45 kg lichaamsgewicht

Kinderen jonger dan 15 jaar

De dagdosering is 10 tot 20 mg allopurinol per kilogram lichaamsgewicht per dag (maximum 400 mg per dag) verdeeld over 3 giften.

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

Ouderen

Bij ontbreken van specifieke gegevens moet de laagste dosis die voldoende uraatreductie oplevert, worden gebruikt. Bijzondere aandacht dient te worden besteed aan de adviezen in Nierinsufficiëntie en rubriek 4.4.

Nierinsufficiëntie

Aangezien allopurinol en zijn metaboliëten worden uitgescheiden door de nieren, kan een verminderde nierfunctie leiden tot retentie van de werkzame stof en/of zijn metaboliëten, met als gevolg een verlenging van de plasmahalfwaardetijden.

Het volgende schema kan dienen als richtsnoer voor dosisaanpassingen bij een nierinsufficiëntie:

Creatinineklaring	Dosering per dag
> 20 ml/min	normale dosering
10 to 20 ml/min	100 tot 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag of langere toedieningsintervallen

In geval van ernstige nierinsufficiëntie is het wellicht raadzaam minder dan 100 mg per dag te gebruiken of eenmalige doses van 100 mg met intervallen van meer dan een dag te gebruiken.

Indien er voorzieningen beschikbaar zijn om de plasmaoxipurinolconcentraties te controleren, dient de dosis zodanig te worden aangepast dat de plasmaoxipurinolwaarde beneden 100 µmol/l (15,2 mg/l) wordt gehouden.

Allopurinol en zijn metabolieten worden afgevoerd bij nierdialyse. Indien twee tot drie keer per week dialyse nodig is, moet worden overwogen om gebruik te maken van een alternatief toedieningsschema van 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialysesessie, zonder tussentijdse toedieningen.

Leverinsufficiëntie

Een lagere dosering moet worden gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie. Periodieke leverfunctietests worden aanbevolen tijdens de eerste stadia van de behandeling.

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraatturndover, bijv. neoplasië, Lesch-Nyhan-syndroom

Het is raadzaam een bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie te corrigeren met allopurinol voor een cytotoxische behandeling wordt gestart. Het is belangrijk te zorgen voor een goede hydratatie om een optimale diurese te behouden en om te proberen de urine te alkaliseren om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur in de urine te verhogen. De dosis van allopurinol moet aan het lagere einde van de aanbevolen doseringsvork liggen.

Als een uraatnefropathie of een andere aandoening de nierfunctie in het gedrang heeft gebracht, moet het advies onder "Nierinsufficiëntie" worden gevolgd.

Die stappen kunnen het risico op afzetting van xanthine en/of oxipurinol, wat de klinische situatie zou compliceren, verminderen (zie ook rubriek 4.5 en 4.8).

Advies voor monitoring:

De dosis moet worden aangepast door de serumuraatconcentraties en de urinaire uraat-/urinezuurspiegels op geschikte tijdstippen te controleren.

Wijze van toediening

Allopurinol kan oraal eenmaal per dag na een maaltijd worden ingenomen.

Indien de dagelijkse dosis meer dan 300 mg bedraagt en er duidelijk sprake is van gastro-intestinale intolerantie, kan verdeling van de dosis over meerdere giften aangewezen zijn.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren uiten zoals een maculopapuleus exantheem, een overgevoeligheidssyndroom (ook DRESS genoemd) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN). Die reacties zijn klinische diagnoses en hun klinische presentaties blijven de basis bij het nemen van een beslissing. Als dergelijke reacties optreden onverschillig wanneer tijdens de behandeling, moet allopurinol onmiddellijk worden stopgezet. 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 (zie rubriek 4.8).

*HLA-B*5801-allel*

Het HLA-B*5801-allel is geassocieerd met het risico op ontwikkeling van allopurinol-gerelateerd overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie van het HLA-B*5801-allel loopt sterk uiteen tussen etnische populaties: tot 20% bij de Han-Chinese populatie, ongeveer 12% bij de Koreaanse populatie en 1-2% bij personen van Japanse of Europese afkomst. De waarde van genotypering als screening om beslissingen te nemen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld. Indien de patiënt een bekende HLA-B*5801-drager is, kan het gebruik van allopurinol worden overwogen als men denkt dat de voordelen groter zijn dan de risico's. Er moet extra goed worden gelet op tekenen van een overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN en de patiënt moet weten dat hij de behandeling onmiddellijk moet stopzetten zodra er symptomen verschijnen.

Verminderde nier- of leverfunctie

Een lagere dosering moet worden gebruikt bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. Patiënten onder behandeling voor hypertensie of hartinsufficiëntie, bijvoorbeeld met diuretica of ACE-remmers, kunnen te maken hebben met enige gelijktijdige vermindering van de nierfunctie, en allopurinol moet in deze groep met voorzichtigheid worden gebruikt.

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.

Asymptomatische hyperurikemie

Asymptomatische hyperurikemie op zich wordt in het algemeen niet beschouwd als indicatie voor het gebruik van allopurinol. Toediening van vloeistof en dieetaanpassingen, met behandeling van de onderliggende oorzaak, kunnen de aandoening corrigeren.

Acute jichtaanvallen

Een behandeling met allopurinol mag pas worden gestart als een acute jichtaanval volledig is genezen, omdat er anders nog meer aanvallen zouden kunnen worden uitgelokt.

In de eerste stadia van de behandeling met allopurinol kan, net zoals bij gebruik van uricosurica, een acute aanval van jichtartritis worden uitgelokt. Daarom is het raadzaam een profylaxe te geven met een geschikte ontstekingsremmer of colchicine gedurende minstens een maand. De literatuur moet worden geraadpleegd voor details over de geschikte dosis en voorzorgen en waarschuwingen.

Als er acute aanvallen optreden bij patiënten die allopurinol krijgen, moet de behandeling in dezelfde dosis worden voortgezet terwijl de acute aanval wordt behandeld met een geschikte ontstekingsremmer.

Afzetting van xanthine

Bij aandoeningen waarbij de snelheid van uraatvorming sterk is toegenomen (bijv. bij een maligne ziekte en de behandeling ervan, het Lesch-Nyhan-syndroom) kan, in zeldzame gevallen, de absolute concentratie van xanthine in de urine 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.

Schildklieraandoeningen

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.

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 (adeninearabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van vidarabine stijgt in aanwezigheid van allopurinol. Als de twee producten concomitant worden gebruikt, is extra waakzaamheid geboden om toegenomen toxische effecten te herkennen.

Salicylaten en uricosurica

Oxipurinol, de metaboliet van allopurinol en zelf therapeutisch actief, wordt op dezelfde manier door de nieren uitgescheiden als uraat. Geneesmiddelen met uricosurische eigenschappen zoals probenecide of hoge doseringen van salicylaat kunnen dan ook de excretie van oxipurinol versnellen. Dat kan de therapeutische werking van allopurinol verlagen, maar de betekenis ervan moet individueel worden geëvalueerd.

Chloorpropamide

Als allopurinol samen met chloorpropamide wordt gegeven bij een patiënt met een slechte nierfunctie, kan er een hoger risico zijn op verlengde hypoglykemie omdat allopurinol en chloorpropamide een competitie aangaan voor excretie in de niertubuli.

Coumarineanticoagulantia

Er zijn zeldzame rapporten geweest van een verhoogd effect van warfarine of andere coumarineanticoagulantia bij gelijktijdige toediening met allopurinol. Daarom moeten alle patiënten die anticoagulantia krijgen, zorgvuldig worden gemonitord.

Fenytoïne

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

Theofylline

Remming van het theofyllinemetabolisme werd gerapporteerd. Het mechanisme van de interactie kan worden toegeschreven aan het feit dat xanthineoxidase een rol speelt bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. De theofyllinespiegels moeten worden gemonitord bij patiënten die een behandeling met allopurinol starten of bij verhoging van de dosering.

Ampicilline/Amoxicilline

Een stijging van de frequentie van huiduitslag werd gerapporteerd bij patiënten die ampicilline of amoxicilline samen met allopurinol kregen in vergelijking met patiënten die die geneesmiddelen niet kregen. De oorzaak van de gerapporteerde associatie is niet bekend, maar het wordt aanbevolen om bij patiënten die allopurinol krijgen, een alternatief te gebruiken voor ampicilline of amoxicilline als er een is.

Ciclosporine

Er zijn rapporten dat de plasmaconcentratie van ciclosporine kan stijgen bij concomitante behandeling met allopurinol. Bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen moet worden gedacht aan de mogelijkheid van verhoogde ciclosporinetoxiciteit.

Didanosine

Bij gezonde vrijwilligers en hiv-patiënten die didanosine kregen, waren de C_{max} en de AUC van didanosine ongeveer tweemaal zo hoog bij concomitante behandeling met allopurinol (300 mg per dag); de terminale halfwaardetijd veranderde niet. Daarom kan een verlaging van de dosering van didanosine vereist zijn in geval van concomiterend gebruik van allopurinol.

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 concomitante toediening van allopurinol en captopril kan het risico op huidreacties stijgen, vooral bij chronische nierinsufficiëntie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van allopurinol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien allopurinol interfereert met het purinemetabolisme en het potentiële risico voor de mens niet bekend is, mag allopurinol tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt tenzij het expliciet noodzakelijk is. In geval van onbedoelde blootstelling tijdens het 1e trimester wordt een hogeresolutie-echografie aanbevolen om de normale ontwikkeling van de foetus te bevestigen.

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 bij de mens in de moedermelk worden uitgescheiden. Er zijn concentraties van 1,4 mg allopurinol/liter en 53,7 mg oxipurinol/liter gemeten in de moedermelk van vrouwen die allopurinol 300 mg/dag innamen. Er zijn evenwel geen gegevens over de effecten van allopurinol of zijn metabolieten op de met moedermelk gevoede baby. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met allopurinol moet worden stopgezet, 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 van het vermogen om machines te bedienen

Aangezien bijwerkingen zoals slaperigheid, vertigo en ataxie zijn gerapporteerd bij patiënten die allopurinol kregen, moeten de patiënten voorzichtig zijn bij het rijden, het gebruik van machines of deelname aan gevaarlijke activiteiten tot ze er redelijk zeker van zijn dat allopurinol geen negatieve invloed heeft op hun functioneren.

4.8 Bijwerkingen

Voor dit product is er geen moderne klinische documentatie die kan worden gebruikt om de frequentie van bijwerkingen te bepalen. De incidentie van de bijwerkingen kan verschillen naargelang van de dosering en ook bij toediening in combinatie met andere therapeutische middelen.

De hieronder vermelde frequentiecategorieën van de bijwerkingen zijn ramingen. Voor de meeste reacties bestaan er geen geschikte gegevens om de incidentie te berekenen. Bijwerkingen die zijn opgetreden tijdens de postmarketingbewaking, werden als zeldzaam of zeer zeldzaam beschouwd. De volgende conventie werd gebruikt om de frequentie te classificeren:

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 niet worden bepaald met de beschikbare gegevens)

Allopurinol veroorzaakt zelden bijwerkingen in de totale behandelde populatie en de bijwerkingen zijn meestal licht. De incidentie is hoger in geval van een nier- en/of leveraandoening.

Tabel 1 Bijwerkingen		
Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Furunkel
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 Para-lyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Somnolentie Hoofdpijn Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Afgenomen gezichtsvermogen Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Braken ⁴ Nausea ⁴ Diarree
	Zeer zelden	Bloedbraken Steatorroe Stomatitis Verandering in stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietest abnormaal ⁵
	Zelden	Hepatitis (met inbegrip van levernecrose en granulomateuze hepatitis) ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag (rash)
	Zelden	Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse ⁶
	Zeer zelden	Angio-oedeem ⁷ Geneesmiddelen-erupties Alopecia Haarkleurveranderingen

Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Hematurie Azotemie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvruchtbaarheid bij de man Erectiele disfunctie Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Pyrexie ⁸
Onderzoeken	Vaak	Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ⁹

¹ Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.

² Een uitgestelde multiorgaanovergevoeligheidsstoornis (overgevoeligheidssyndroom of DRESS genoemd) met koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, gewrichtspijn, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, abnormale leverfunctietests en “vanishing bile duct syndrome” (vernietiging en verdwijnen van de intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties. Er kunnen nog andere organen worden aangetast (bijv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard en colon). Als dergelijke reacties optreden, wat onverschillig wanneer tijdens de behandeling kan zijn, moet allopurinol ONMIDDELIJK en BLIJVEND worden stopgezet.

Allopurinol mag niet opnieuw worden gegeven bij patiënten met een overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. Corticosteroiden kunnen een gunstig effect hebben bij overgevoeligheidsreacties van de huid. Als er veralgemeende overgevoeligheidsreacties zijn opgetreden, was er gewoonlijk een nier- en/of leveraandoening, vooral als de afloop fataal was.

³ Angio-immunoblastische lymfadenopathie is zeer zelden beschreven na biopsie van een veralgemeende lymfadenopathie. Die blijkt reversibel te zijn na stopzetting van allopurinol.

⁴ In vroege klinische studies werden nausea en braken gerapporteerd. Verdere rapporten wijzen erop dat die reactie geen significant probleem is en kan worden vermeden door allopurinol na de maaltijden in te nemen.

⁵ Leverdisfunctie is gerapporteerd zonder duidelijke aanwijzingen van een meer veralgemeende overgevoeligheid.

⁶ Huidreacties zijn de frequentste bijwerkingen en kunnen onverschillig wanneer tijdens de behandeling optreden. Het kan gaan om jeukende, maculopapuleuze, soms schilferende huidletsels, soms met purpura en zelden exfoliatieve reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN). Allopurinol moet ONMIDDELIJK worden stopgezet als dergelijke reacties optreden. Het risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, is het hoogst binnen de eerste weken van de behandeling. De beste resultaten bij het onder controle houden van dergelijke reacties worden behaald met een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. Na herstel van lichte reacties kan allopurinol zo gewenst opnieuw in een lage dosering (bv. 50 mg/dag) worden hervat en kan de dosering daarna geleidelijk worden 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 huiduitslag opnieuw optreedt, moet allopurinol DEFINITIEF worden stopgezet omdat er ernstigere overgevoeligheidsreacties zouden kunnen optreden (zie Immuunsysteemaandoeningen). Als SJS/TEN of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, mag allopurinol NIET worden hervat vanwege de kans op een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis bij het nemen van een beslissing.

⁷ Angio-oedeem is gerapporteerd met en zonder tekenen en symptomen van een meer veralgemeende overgevoelighedsreactie.

⁸ Koorts is gerapporteerd met en zonder tekenen en symptomen van een meer veralgemeende overgevoelighedsreactie 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

Er is geen specifiek antidotum bekend. Na inname van een enkele dosis van 20 g heeft een patiënt symptomen ontwikkeld zoals nausea, braken, diarree en duizeligheid. Bij een andere patiënt veroorzaakte een dosis van 22,5 g geen bijwerkingen.

Indien er een vermoeden van intoxicatie bestaat, vooral in gevallen van gelijktijdige toediening van het geneesmiddel en azathioprine of 6-mercaptopurine, kan de patiënt geholpen worden door het toedienen van actieve kool (enkel indien de inname maximaal een uur eerder gebeurde).

Sterke absorptie van allopurinol kan de activiteit van het xanthineoxidase sterk remmen, wat geen bijwerkingen zal veroorzaken tenzij bij een effect op gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, vooral azathioprine of 6-mercaptopurine. In een dergelijk geval moet het risico op een verhoogde activiteit voor ogen worden gehouden.

Een maximale diurese stimuleert de excretie van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan hemodialyse worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: preparaten tegen jicht; preparaten die de urinezuurproductie remmen.
ATC-code: M04 AA01

Allopurinol is een xanthine-oxidaseremmer. Allopurinol en zijn belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert.

In aanvulling op de remming van het purinekatabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperurikemie, de *de-novo* purinebiosynthese onderdrukt door een feedback-remming van hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase.

Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Allopurinol is actief na perorale toediening en wordt snel geabsorbeerd in het bovenste maag-darmkanaal. Allopurinol kan in het bloed worden gedetecteerd 30-60 minuten na toediening. Ramingen van de biologische beschikbaarheid variëren van 67 % tot 90 %. De piekplasmaspiegels van allopurinol worden doorgaans bereikt ongeveer 1,5 uur na orale toediening van allopurinol, maar dalen snel en na 6 uur kan allopurinol nagenoeg niet meer worden gedetecteerd in het bloed. De piekspiegels van oxipurinol worden

doorgaans bereikt 3-5 uur na orale toediening van allopurinol en houden veel langer aan. De plasma-eiwitbinding van allopurinol is verwaarloosbaar en veranderingen van de eiwitbinding zullen dus geen significante invloed hebben op de klaring. Het ogenschijnlijke distributievolume van allopurinol is ongeveer 1,6 liter/kg, wat getuigt van een vrij sterke opname door de weefsels. Weefselconcentraties van allopurinol zijn niet gerapporteerd bij de mens, maar het is waarschijnlijk dat allopurinol en oxipurinol de hoogste concentraties zullen bereiken in de lever en het darmslijmvlies, waar de xanthineoxidaseactiviteit hoog is. Ongeveer 20% van het ingenomen allopurinol wordt in de stoelgang uitgescheiden. Allopurinol wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door metabole conversie tot oxipurinol door xanthineoxidase en aldehydeoxidase; minder dan 10% van het geneesmiddel wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden.

Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 tot 2 uur.

Oxipurinol is een minder krachtige remmer van xanthineoxidase dan allopurinol, maar de plasmahalfwaardetijd van oxipurinol is veel langer. Ramingen gaan van 13 tot 30 uur bij de mens. Daarom blijft een effectieve remming van xanthineoxidase gehandhaafd gedurende 24 uur met een enkele dosis allopurinol per dag. Patiënten met een normale nierfunctie zullen geleidelijk oxipurinol ophopen tot de evenwichtsplasmaconcentratie van oxipurinol wordt bereikt. Dergelijke patiënten die 300 mg allopurinol per dag innemen, zullen doorgaans plasmaoxipurinolconcentraties hebben van 5-10 mg/liter.

Oxipurinol wordt onveranderd in de urine uitgescheiden, maar heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd doordat het tubulaire reabsorptie ondergaat. Gerapporteerde waarden van de eliminatiehalfwaardetijd gaan van 13,6 uur tot 29 uur. De grote spreiding van die waarden kan worden toegeschreven aan verschillen in studiedesign en/of creatinineklaring bij de patiënten.

Farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie

De klaring van allopurinol en oxipurinol vermindert sterk bij patiënten met een slechte nierfunctie, wat resulteert in hogere plasmaconcentraties bij chronische behandeling. Patiënten met nierinsufficiëntie met een creatinineklaring van 10 tot 20 ml/min, hadden plasmaoxipurinolconcentraties van ongeveer 30 mg/liter na een langdurige behandeling met 300 mg allopurinol per dag. Dat is ongeveer de concentratie die zou worden bereikt met een dosering van 600 mg/dag bij patiënten met een normale nierfunctie. Daarom is een verlaging van de dosering van allopurinol vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Farmacokinetiek bij ouderen

De kinetiek van het geneesmiddel zal allicht niet veranderen tenzij in geval van een daling van de nierfunctie (zie farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Teratogeniciteit

Eén studie bij muizen die intraperitoneale doses van 50 of 100 mg/kg kregen op dag 10 of dag 13 van de dracht resulteerde in foetale afwijkingen, maar in een soortgelijke studie bij ratten met 120 mg/kg op dag 12 van de dracht werden geen afwijkingen waargenomen. Uitgebreide studies met hoge orale doseringen van allopurinol tot 100 mg/kg/dag bij muizen, tot 200 mg/kg/dag bij ratten en tot 150 mg/kg/dag bij konijnen van dag 8 tot dag 16 van de dracht toonden geen teratogene effecten.

Een *in-vitro* studie uitgevoerd op speekselklieren van muizenfoetussen in cultuur om embryotoxiciteit op te sporen wees erop dat allopurinol allicht geen embryotoxiciteit zal veroorzaken zonder toxiciteit voor de moederdieren.

In dierexperimenteel onderzoek resulteerde langdurige toediening van hoge doses allopurinol in de vorming van xanthineprecipitaten (urolithiase), wat leidde tot morfologische veranderingen in urinetransporterende organen.

Er zijn geen aanvullende niet-klinische gegevens beschikbaar die relevant worden geacht voor de klinische veiligheid anders dan die welke reeds genoemd zijn in andere rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 *Lijst van hulpstoffen*

Cellulose in poedervorm
Povidon K25
Macrogol 4000
Crospovidon
Talk
Magnesiumstearaat
Microkristallijne cellulose

6.2 *Gevallen van onverenigbaarheid*

Niet van toepassing.

6.3 *Houdbaarheid*

5 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de HDPE container: 6 maanden

6.4 *Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 *Aard en inhoud van de verpakking*

Allosandoz 100 mg

Pvc/aluminium- en PP/aluminiumblisterverpakkingen met 1, 7, 10, 25, 28, 30, 50, 90, 100 tabletten
HDPE tablettencontainers met PE sluitingen met 50, 100, 250, 500, 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Allosandoz 300 mg

Pvc/aluminium- en PP/aluminiumblisterverpakkingen met 1, 7, 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 105 tabletten
HDPE tablettencontainers met PE sluitingen met 20, 30, 50, 100, 105, 250, 500, 1000 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 *Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>*

Geen speciale vereisten.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
1800 Vilvoorde

België

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

Allosandoz 100 mg tabletten:

BE340155

BE340164

BE340173

Allosandoz 300 mg tabletten:

BE340182

BE340191

BE340207

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

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2022

DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST

02/2022