

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Allopurinol EG 300 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 300 mg d'allopurinol.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé contient 108,85 mg de lactose monohydraté et 12,30 mg d'amidon de blé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés blancs, convexes portant une barre de cassure sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement de l'hyperuricémie primaire, lorsqu'elle dépasse 8 à 9 mg/dl.
- Traitement de la goutte, à l'exception des crises aiguës (voir "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").
- Traitement et prophylaxie des calculs uratiques.
- Traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie secondaire chez les patients présentant des néoplasies et traités par des cytostatiques ou par radiothérapie.
- Traitement et prophylaxie des calculs d'oxalate de calcium ou de phosphate chez les patients présentant une augmentation de l'uricémie ou de l'uricosurie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'allopurinol doit être instauré à faible dose, par ex. 100 mg/jour, afin de réduire le risque d'effets indésirables ; une augmentation de la dose ne doit être envisagée que si l'uricémie n'est pas diminuée de manière satisfaisante. Une prudence particulière s'impose en cas d'altération de la fonction rénale.

En cas d'ajustement de la posologie, il convient de respecter un intervalle d'une semaine entre chaque changement de dose.

2 à 10 mg par kg de poids corporel par jour, soit: dans les cas bénins: 100 à 200 mg/jour (= ½ comprimé par jour); dans les cas plus ou moins graves: 300 à 600 mg par jour (= 1 à 2 comprimés par jour); dans les cas très graves: 700 à 900 mg par jour (= 3 comprimés par jour).

Enfants

- 10 mg/kg par jour ou 300 mg/m² par jour comme traitement de base, en 2 à 3 prises.
- La dose doit être réduite à 5 mg/kg par jour chez les enfants souffrant d'insuffisance rénale sévère.
- Des doses maximales de 15 à 20 mg/kg par jour peuvent être utilisées durant une courte période si le traitement initial n'est pas efficace.

Posologie chez les personnes âgées

En l'absence de données spécifiques, la dose la plus faible procurant une réduction du taux d'urate sera utilisée (voir rubriques "Posologie en cas d'insuffisance rénale" et "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi").

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, il faut réduire les doses. La fonction hépatique sera contrôlée périodiquement au début du traitement.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins. Une insuffisance rénale peut donc entraîner une accumulation de l'allopurinol et/ou de ses métabolites avec comme conséquence une prolongation des demi-vies plasmatiques.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés:

Clairance de la créatinine	Dose
> 60 ml/min	Dose habituelle
60 ml/min	200 mg par jour
40 ml/min	150 mg par jour
20 ml/min	100 mg par jour
10 ml/min	100 mg par jour tous les 2 jours
Patients anéphriques	100 mg par jour tous les 2 jours

Allopurinol EG est disponible en comprimés contenant 300 mg d'allopurinol et pouvant être divisés en doses égales (½ comprimé = 150 mg).

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés par dialyse. L'hémodialyse permet d'abaisser de 39 % les taux plasmatiques de l'oxipurinol, le métabolite actif de l'allopurinol.

Traitement des néoplasies

Dans ce cas, il est recommandé d'instaurer le traitement par Allopurinol EG avant le traitement cytotoxique, de manière à corriger l'hyperuricémie et/ou l'hyperuricosurie existantes. Il est essentiel de veiller à une hydratation adéquate, afin de maintenir une diurèse optimale. Il est plutôt recommandé d'utiliser de faibles doses d'Allopurinol EG.

Monitoring

La posologie d'Allopurinol EG sera ajustée en fonction des concentrations sériques d'urate et des taux d'urate/d'acide urique dans l'urine. Tout changement de posologie sera implémenté avec un intervalle d'une semaine entre chaque changement.

Mode d'administration

On peut donner jusqu'à 300 mg d'Allopurinol EG en une prise unique par jour, après le repas. Les doses plus élevées seront réparties en plusieurs prises. Il est recommandé de prendre Allopurinol EG après les repas, car celui-ci est alors mieux toléré.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En cas d'insuffisance rénale, la dose doit être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir schéma "Posologie en cas d'insuffisance rénale").

Les patients traités pour l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque, par exemple avec des diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peuvent avoir une insuffisance rénale sous-jacente. Dans ce groupe de patients, l'allopurinol doit être utilisé avec précaution.

La diurèse journalière doit être maintenue à un niveau élevé (1-2 l par jour).

La dissolution des dépôts d'urate peut provoquer des crises aiguës de goutte lors de l'instauration d'un traitement par Allopurinol EG. Il est conseillé, à l'installation du traitement par allopurinol, d'administrer de façon concomitante et pendant au moins un mois, de la colchicine (0,5 mg, 3 fois par jour) ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, efficace dans le traitement des crises aiguës de goutte. Un traitement par Allopurinol EG ne peut être instauré que 4 semaines après une crise aiguë de goutte ou lorsque la crise aiguë de goutte est complètement disparue, étant donné qu'une nouvelle crise peut être précipitée. Si les patients traités par Allopurinol EG présentent une crise aiguë de goutte, le traitement sera continué au même dosage et on traitera la crise par des anti-inflammatoires appropriés.

Lorsqu'Allopurinol EG est administré après un traitement par des uricosuriques, on réduira progressivement la dose des uricosuriques et on administrera la dose habituelle d'allopurinol.

Syndrome d'hypersensibilité, SSJ et NET

Lors de l'utilisation de allopurinol, des réactions cutanées mortellement graves, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Les réactions d'hypersensibilité liées à l'allopurinol peuvent se manifester de différentes manières, y compris l'exanthème maculo-papuleux, le syndrome d'hypersensibilité (appelé aussi DRESS) et SSJ/NET. Il convient d'informer les patients des signes et symptômes et de les surveiller étroitement afin de détecter l'apparition d'une réaction cutanée. Le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé durant les premières semaines du traitement. Ces réactions sont des diagnostics cliniques et leurs présentations cliniques constituent toujours la base de la prise de décision. En cas de survenue de telles réactions à quelconque moment du traitement, le traitement par allopurinol doit être immédiatement arrêté. Chez les patients présentant le syndrome d'hypersensibilité et le SSJ/la NET, le traitement ne peut pas être repris. Les meilleurs résultats de la prise en charge du SSJ et de la NET sont obtenus lorsque le diagnostic est précoce et que l'administration de tout médicament suspect est interrompue immédiatement. L'interruption précoce de l'administration du médicament est associée à un meilleur pronostic. Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour surmonter les réactions cutanées d'hypersensibilité.

Allèle HLA-B*5801

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 à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. La fréquence de l'allèle HLA-B*5801 diffère fortement selon l'origine ethnique: jusqu'à 20 % dans la population chinoise d'ethnie Han, 8-15 % dans la population thaïe, environ 12 % dans la population coréenne et 1-2 % chez les personnes d'origine japonaise ou européenne.

Le dépistage du HLA-B*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients.

Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B*5801 (particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si les bénéfices sont considérés comme supérieurs aux risques. Il convient d'exercer une vigilance particulière pour identifier les signes de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse; le patient

doit également être informé qu'il doit arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition des symptômes.

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

Affections de la thyroïde

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

Allopurinol EG contient du lactose et de l'amidon de blé

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

Allopurinol EG contient de l'amidon de blé. Allopurinol EG contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Un comprimé ne contient pas plus de 1,23 microgrammes de gluten. Si vous avez une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), vous ne devez pas prendre Allopurinol EG.

6-Mercaptopurine et azathioprine

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).

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 du 6-mercaptopurine et de l'azathioprine sont administrés par voie orale en même temps qu'Allopurinol EG, 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 pancytopénie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit par conséquent être évitée. S'il est établi que la co-administration avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine est cliniquement nécessaire, on administrera seulement 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 inexplicables, maux de gorge, fièvre).

Adénine arabinoside (Vidarabine)

Il semble que l'allopurinol prolonge la demi-vie de l'adénine arabinoside; si les deux substances sont administrées simultanément, l'apparition de signes de toxicité est à craindre.

Salicylates et uricosuriques

L'oxipurinol, principal métabolite de l'allopurinol et qui exerce également une activité thérapeutique, est excrété de la même manière que l'acide urique par les reins. Pour cette raison, les uricosuriques, tels que le probénécide et des doses élevées de salicylates, peuvent accélérer l'excrétion de l'oxipurinol. Ceci peut conduire à une perte partielle de l'efficacité d'Allopurinol EG, mais l'impact de ce processus est à évaluer sur une base individuelle.

L'allopurinol inhibe le métabolisme du probénécide.

Chlorpropamide

En cas d'insuffisance rénale, l'activité hypoglycémiant du chlorpropamide peut être prolongée par l'administration concomitante d'Allopurinol EG.

Anticoagulants coumariniques

De rares cas d'augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques lors de l'administration concomitante d'allopurinol ont été rapportés. Dès lors, les patients traités par anticoagulants doivent être étroitement surveillés.

Phénytoïne

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

Théophylline

Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme de cette interaction peut être expliqué par le fait que la xanthine-oxydase est impliquée dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. Les taux de théophylline doivent être surveillés chez les patients qui commencent un traitement par allopurinol ou en cas d'augmentation de la dose.

Aminopénicillines

Une augmentation de la fréquence de rash cutané a été rapportée chez les patients traités en même temps avec l'ampicilline ou l'amoxicilline et l'allopurinol, comparé aux patients qui n'ont pas reçu ces deux médicaments. La cause n'a pas été établie. Cependant, il est recommandé aux patients traités par allopurinol d'utiliser une alternative à l'ampicilline ou l'amoxicilline.

Cytostatiques

On a rapporté chez les patients ayant une maladie néoplasique (autre qu'une leucémie) une aggravation de la dépression médullaire par le cyclophosphamide et les autres agents cytotoxiques en cas d'association avec l'allopurinol.

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

Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.

Ciclosporine

Des rapports suggèrent que la concentration plasmatique de la ciclosporine peut être augmentée en cas d'association avec l'allopurinol. En cas d'administration concomitante de ces médicaments, il convient d'envisager la possibilité d'une augmentation de la toxicité de la ciclosporine.

Diurétiques thiazidiques

L'apparition de réactions d'hypersensibilité peut être accrue chez les insuffisants rénaux recevant simultanément de l'allopurinol et des diurétiques thiazidiques (voir rubrique "Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi").

Hydroxyde d'aluminium

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Une ou deux études menées sur des doses élevées d'allopurinol, administrées par voie intrapéritonéale à des souris, ont mis en évidence des anomalies fœtales. D'autres études de la reproduction, réalisées avec de l'allopurinol administré par voie orale, n'ont révélé aucun effet néfaste sur le fœtus.

Des femmes traitées par allopurinol pendant leur grossesse ont mis au monde des enfants normaux et aucune anomalie n'a été constatée. Si l'administration d'Allopurinol EG s'avère indiquée en cours de grossesse, il convient de mettre soigneusement en balance le risque pour le fœtus et les risques encourus par la mère du fait de la pathologie.

Allaitement

L'allopurinol et l'oxipurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel. On a noté dans le lait maternel des femmes prenant 300 mg d'allopurinol par jour des concentrations de 1,4 mg/l d'allopurinol et 53,7 mg/l d'oxipurinol. Cependant, on ne dispose pas de données concernant les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites chez les bébés nourris au sein. L'allopurinol est déconseillé pendant l'allaitement.

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

Etant donné que des effets indésirables tels que vertiges, somnolence et ataxie ont été rapportés, la prudence est de rigueur lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont énumérés ci-dessous par classe de système d'organe et par fréquence.

La convention suivante a été utilisée pour le classement des effets indésirables: 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).

Infections et infestations

Peu fréquent: furonculose.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare: anémie, leucopénie, pancytopénie.

Très rare: aplasie médullaire, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplasique.

De très rares cas de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été signalés, particulièrement chez des patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique, ce qui renforce la nécessité d'une vigilance particulière dans ce groupe de patients.

Affections du système immunitaire

Rare: Un trouble d'hypersensibilité retardée touchant plusieurs organes (connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité ou DRESS) accompagné de fièvre, atteintes de l'état général, éruptions cutanées, exfoliations, vascularite, lymphadénopathie, pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépato-splénomégalie, anomalies des tests de la fonction hépatique et du syndrome de disparition des voies biliaires intrahépatiques (destruction et disparition des voies biliaires intrahépatiques) se produisant dans diverses combinaisons, et très rarement convulsions. Pour le traitement, voir rubrique 4.4. D'autres organes peuvent aussi être touchés (par exemple le foie, les poumons, les reins, le pancréas, le myocarde et le côlon). Si de telles réactions se produisent - elles peuvent survenir à tout moment au cours du traitement - Allopurinol EG doit être arrêté immédiatement et de façon permanente. Ce syndrome peut être fatal.

Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisées ont eu lieu, des troubles hépatiques et/ou rénaux ont généralement été présents, particulièrement lorsque l'issue était fatale.

Très rare:

Lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Elles semblent être réversibles à l'arrêt du traitement.

Réaction anaphylactique (le plus souvent chez les patients ayant déjà développé une réaction allergique lors d'une prise antérieure d'allopurinol).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Une crise aiguë de goutte peut survenir au début du traitement par Allopurinol EG. Il est dès lors recommandé d'administrer un traitement prophylactique avec un anti-inflammatoire ou de la colchicine (0,5 mg, 3 fois par jour) pendant au moins un mois. Chez les patients présentant un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan) ou qui ont un taux élevé d'acide urique, il peut y avoir une formation des dépôts de xanthine et d'hypoxanthine.

Peu fréquent: diabète sucré et hyperlipémie.

Affections psychiatriques

Peu fréquent: dépression.

Affections du système nerveux

Peu fréquent: céphalées, ataxie, somnolence, coma, paralysie, paresthésie, neuropathie et dysgueusie (altérations du goût).

Fréquence indéterminée: méningite aseptique

Affections oculaires

Peu fréquent: troubles de la vision, cataracte et altérations de la macula.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent: vertiges.

Affections cardiaques

Peu fréquent: angine de poitrine et bradycardie.

Affections vasculaires

Peu fréquent: hypertension.

Affections gastro-intestinales

Dans les toutes premières études cliniques, des nausées et des vomissements ont été rapportés. Les rapports spontanés suivants ont démontré qu'il ne s'agissait que d'un problème mineur qui peut être évité en prenant l'allopurinol après le repas.

Des cas de douleurs abdominales ont également été décrits.

Peu fréquent: stomatite, diarrhée.

Très rare: hématomèse récurrente et stéatorrhée ont été rapportés.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent: élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, hépatites (incluant nécrose hépatique et hépatite granulomateuse), sans toutefois de preuve évidente d'une hypersensibilité plus généralisée. Elle semblait réversible lors de l'arrêt du traitement par allopurinol.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: Ce sont les réactions les plus fréquentes et elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Elles peuvent être prurigineuses, maculopapuleuses, parfois desquamantes, parfois purpuriques et rarement exfoliatives.

Si de telles réactions se présentent, le traitement par Allopurinol EG doit être arrêté immédiatement. Après disparition des symptômes et si les symptômes étaient de nature peu sévère, le traitement peut, le cas échéant, être repris avec Allopurinol EG. On commencera avec une faible dose que l'on augmentera progressivement (p. ex. 50 mg par jour). Si une nouvelle éruption se présente, le traitement par Allopurinol EG doit être abandonné définitivement.

Peu fréquent: alopecie et décoloration des cheveux.

Fréquence indéterminée: Réaction lichénoïde médicamenteuse

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR) ont été rapportées (voir rubrique 4.4):

Rare: syndrome de Stevens-Johnson (SSJ).

Très rare: nécrolyse épidermique toxique (NET), angio-œdème.

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale.

Des calculs rénaux peuvent survenir chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé.

Peu fréquent: urémie et hématurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent: infertilité, impuissance et gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: fièvre, malaise général, asthénie et œdème.

Investigations

Fréquent: augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH)*

*L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline (TSH) dans les études concernées n'avait aucun impact sur les taux de T4 libre, ou indiquait une hypothyroïdie subclinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique: 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.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les doses toxiques pour les enfants et les adultes sont inconnues. En cas de prise massive, on fera vomir le patient dans les quelques heures qui suivent l'ingestion et on procèdera à un lavage gastrique. Une diurèse maximale favorise l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites. Une dialyse sera appliquée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système squelettique et musculaire, code ATC: M04AA01

Allopurinol EG est administré pour abaisser les taux d'acide urique dans l'organisme, lorsque ceux-ci viennent à dépasser la normale suite à une perturbation de l'équilibre entre la production et l'excrétion de l'acide.

L'allopurinol freine la synthèse de l'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase, qui convertit l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique. En rendant ainsi disponibles et réutilisables de plus grandes quantités d'hypoxanthine et de xanthine, l'allopurinol inhibe également la synthèse *de novo* des purines, diminuant ainsi la production d'acide urique. La diminution du taux d'acide urique entraîne la mobilisation des dépôts d'urate (dans les articulations, la peau, les reins).

Les effets thérapeutiques qui en découlent sont les suivants:

- dissolution des tophi cutanés
- diminution de la fréquence des crises aiguës de goutte
- amélioration de la mobilité articulaire
- réduction de la quantité d'acide urique devant être excrété par les reins
- réduction du risque de lésion rénale par les urates
- dissolution des calculs d'urate dans les voies urinaires et prévention des récurrences

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'allopurinol par voie orale est rapidement résorbé et le pic de concentration plasmatique est atteint en 30 à 60 minutes. Environ 20 % de l'allopurinol sont excrétés par les fèces dans les 48 à 72 heures qui suivent la prise du médicament. L'allopurinol est rapidement converti en oxipurinol et la demi-vie plasmatique n'est que de 2 à 3 heures. Le produit est éliminé sous forme inchangée dans l'urine à raison de moins de 10 % dans le cas d'une prise unique et d'environ 30 % après une administration chronique.

L'oxipurinol est éliminé plus lentement et chez les patients ayant une fonction rénale normale, sa demi-vie plasmatique est de 18 à 30 heures. Cette durée augmente proportionnellement à la diminution de la filtration glomérulaire chez les insuffisants rénaux. L'oxipurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase moins puissant que l'allopurinol mais, lors de son administration chronique, il s'accumule dans l'organisme et contribue ainsi dans une large mesure à l'action thérapeutique du médicament. La

distribution dans les liquides de l'organisme de l'allopurinol et de l'oxipurinol est relativement homogène, sauf au niveau du cerveau où leurs concentrations sont nettement moins élevées. L'allopurinol et l'oxipurinol ne se lient pas aux protéines plasmatiques ou tissulaires.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Povidone, cellulose microcristalline, lactose monohydraté, amidon de blé, gélatine, stéarate de magnésium, talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en Al/PVC avec 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE131686

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

Date de première autorisation: 17 septembre 2000

Résumé des caractéristiques du produit

Date de dernier renouvellement: 06 août 2009

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 12/2024

Date de mise à jour du texte: 11/2024