

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol EG 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet bevat 108,85 mg lactosemonohydraat en 12,30 mg tarwezetmeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Witte, convexe tabletten met breukstreep aan één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van primaire hyperuricemie, wanneer deze hoger is dan 8-9 mg/dl.
- Behandeling van jicht, met uitzondering van de acute crisissen (zie "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").
- Behandeling en profylaxe van uraatstenen.
- Behandeling en profylaxe van secundaire hyperuricemie bij patiënten met neoplastische aandoeningen en behandeld met cytostatica of radiotherapie.
- Behandeling en profylaxe van calciumoxalaat/fosfaatstenen bij patiënten met verhoogde uricemie of uricosurie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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.

Elke verandering van dosering wordt doorgevoerd met een interval van een week tussen elke verandering.

2 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag of in milde gevallen: 100-200 mg per dag (= ½ tablet per dag); min of meer ernstige gevallen: 300-600 mg per dag (= 1 tot 2 tabletten per dag); zeer ernstige gevallen: 700-900 mg per dag (= 3 tabletten per dag).

Kinderen

- 10 mg/kg per dag of 300 mg/m² per dag als basisbehandeling, in 2 à 3 innames.
- Gereduceerde dosis van 5 mg/kg per dag bij kinderen met ernstige nierinsufficiëntie.
- Doses van maximum 15 à 20 mg/kg per dag kunnen worden gebruikt gedurende een korte periode indien de initiële behandeling niet efficiënt is.

Dosering bij ouderen

In afwezigheid van specifieke gegevens zal de laagste dosis worden gebruikt die zorgt voor een voldoende verlaging van de uraatspiegels (zie rubriek "Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie" en "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Dosering bij patiënten met leverinsufficiëntie

In geval van leverinsufficiëntie dienen de doses verlaagd te worden. De leverfunctie moet periodiek gecontroleerd worden in het begin van de behandeling.

Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

Allopurinol en zijn metabolieten worden via de nieren uitgescheiden. Nierinsufficiëntie kan dus tot een opstapeling van allopurinol en/of van zijn metabolieten leiden, met een verlenging van de plasmahalfwaardetijden als gevolg.

Volgende doseerschema's worden aanbevolen:

<u>Creatinineklaring</u>	<u>Dosis</u>
> 60 ml/min	Gebruikelijke dosis
60 ml/min	200 mg per dag
40 ml/min	150 mg per dag
20 ml/min	100 mg per dag
10 ml/min	100 mg per dag om de 2 dagen
Anefrische patiënten	100 mg per dag om de 3 dagen

Allopurinol EG is beschikbaar in tabletten die 300 mg allopurinol bevatten en die deelbaar zijn in gelijke doses (½ tablet = 150 mg).

Allopurinol en zijn metabolieten worden geëlimineerd door dialyse. Hemodialyse kan de plasmaspiegels van oxypurinol, de actieve metaboliet van allopurinol, met 39 % verlagen.

Behandeling van neoplasie

In dit geval is het aangewezen de behandeling met Allopurinol EG te starten vóór de cytotoxische therapie teneinde de bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie te corrigeren. Aangepaste hydratatie, teneinde een optimale diuresis te behouden is belangrijk. Het wordt eerder aangeraden lage doses Allopurinol EG te gebruiken.

Monitoring

De dosis Allopurinol EG zal worden aangepast in functie van de serumuraatconcentraties en van de uraat-/urinezuurspiegels in de urine. Elke dosisaanpassing zal worden doorgevoerd met een interval van één week tussen elke aanpassing.

Wijze van toediening

Tot en met 300 mg Allopurinol EG kan eenmaal per dag ingenomen worden na een maaltijd. Grotere hoeveelheden moeten in meerdere doses worden ingenomen. Het wordt aanbevolen Allopurinol EG na de maaltijd in te nemen omdat het dan beter wordt verdragen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van nierinsufficiëntie zal de dosis verminderd worden in functie van de creatinineklaring (zie schema "Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie").

Patiënten behandeld voor hypertensie of hartinsufficiëntie met bijvoorbeeld diuretica of ACE-inhibitoren, kunnen een onderliggende nierinsufficiëntie hebben. Bij deze groep patiënten moet allopurinol met voorzichtigheid gebruikt worden.

De dagelijkse diurese zal hoog gehouden worden (1-2 l per dag).

Het vrijmaken van de uraatdepots kan aanleiding geven tot acute jichtaanvallen door het instellen van een behandeling met Allopurinol EG. Indien men een allopurinoltherapie instelt, wordt aanbevolen ten minste 1 maand colchicine (0,5 mg, 3 x per dag) of een niet-steroidaal anti-inflammatoir middel dat effectief is bij de behandeling van acute jichtaanvallen, toe te voegen. Een behandeling met Allopurinol EG zal pas gestart worden 4 weken na een acute crisis of wanneer de acute jichtaanval volledig is verdwenen, wetende dat een nieuwe aanval kan worden versneld. Als de patiënten behandeld met Allopurinol EG een acute jichtaanval vertonen, moet de behandeling verdergezet worden met dezelfde dosering en behandelt men de crisis met geschikte anti-inflammatoire middelen.

Wanneer Allopurinol EG toegediend wordt na een behandeling met uricosurica, zal men geleidelijk de dosis van het uricosuricum verminderen en een gebruikelijke dosis allopurinol toedienen.

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN

Bij gebruik van allopurinol werden levensbedreigende huidreacties, zoals stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Overgevoeligheidsreacties veroorzaakt door allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapuleus exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en SJS/TEN. De patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen en dienen nauwlettend op huidreacties gecontroleerd te worden. De kans dat SJS of TEN optreedt is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling. Deze reacties zijn klinische diagnoses en hun klinische weergaves blijven de basis voor de besluitvorming. Indien zich dergelijke reacties voordoen op eender welk moment tijdens de behandeling dient allopurinol onmiddellijk te worden stopgezet. Bij patiënten met een overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mag de behandeling niet opnieuw opgestart worden. De beste resultaten in de behandeling van SJS en TEN worden bereikt bij een vroegtijdige diagnose en onmiddellijke staking van alle verdachte geneesmiddelen. Snelle stopzetting geeft een betere prognose. Corticosteroïden kunnen nuttig zijn in de strijd tegen overgevoeligheidsreacties van de huid.

HLA-B*5801-allel

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 frequentie waarmee het HLA-B*5801-allel voorkomt verschilt sterk tussen etnische bevolkingsgroepen: tot 20 % bij Han-Chinezen, 8-15 % bij de Thai, ongeveer 12 % bij Koreanen en 1-2 % bij mensen van Japanse of Europese afkomst.

Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en groter worden geacht dan de mogelijke hogere risico's. De bruikbaarheid van genotypering is niet vastgesteld bij andere patiëntenpopulaties.

Als bekend is dat de patiënt drager van HLA-B*5801 is (met name bij patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst), dient er niet met allopurinol te worden gestart tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's. Extra waakzaamheid wat betreft verschijnselen van het overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden verteld dat hij/zij onmiddellijk met de behandeling moet stoppen zodra er symptomen optreden.

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

Schildklierandoeningen

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

Allopurinol EG bevat lactose en tarwezetmeel

Allopurinol EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen Allopurinol EG niet te gebruiken.

Allopurinol EG bevat tarwezetmeel. Allopurinol EG bevat slechts een zeer kleine hoeveelheid gluten (uit tarwezetmeel) en zal zeer waarschijnlijk geen klachten veroorzaken als u coeliakie heeft. Eén tablet bevat niet meer dan 1,23 microgram gluten. Als u allergisch bent voor tarwe (anders dan coeliakie) dient u Allopurinol EG niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-Mercaptopurine en azathioprine

Wanneer 6-mercaptopurine en azathioprine oraal toegediend worden samen met Allopurinol EG, dan zal slechts een kwart van de gebruikelijke dosis van het 6-mercaptopurine of azathioprine gegeven worden, aangezien inhibitie van het xanthineoxidase hun toxiciteit verhoogt.

Adenine-arabinoside (Vidarabine)

Er zijn aanwijzingen dat allopurinol de halfwaardetijd van adenine-arabinoside verlengt; worden beide producten samen gebruikt, dan zal men beducht zijn voor tekenen van toxiciteit.

Salicylaten en uricosurica

Oxypurinol, de belangrijkste metaboliet van allopurinol en eveneens therapeutisch werkzaam, wordt op dezelfde wijze als urinezuur langs de nieren uitgescheiden. Derhalve kunnen uricosurica zoals probenecid en hoge doses salicylaten de excretie van oxypurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van de therapeutische activiteit van Allopurinol EG, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

Allopurinol inhibeert het metabolisme van probenecid.

Chloorpropamide

In geval van nierinsufficiëntie is er een risico van verlengde hypoglykemische activiteit van chloorpropamide indien gelijktijdig Allopurinol EG gegeven wordt.

Coumarine anticoagulantia

Zeldzame gevallen van verhoging van het effect van warfarine en andere coumarine anticoagulantia werden gemeld bij de toediening van allopurinol. Bijgevolg dienen patiënten behandeld met anticoagulantia nauw in het oog te worden gehouden.

Fenytoïne

Allopurinol kan de leveroxidatie van fenytoïne inhiberen, maar de klinische significantie hiervan werd niet aangetoond.

Theofylline

Een inhibitie van het metabolisme van theofylline werd gemeld. Het mechanisme van deze interactie kan worden verklaard door het feit dat xanthineoxidase betrokken is in de biotransformatie van theofylline bij de mens. De theofyllinespiegel moet worden in het oog gehouden bij patiënten die een allopurinolbehandeling starten of die de dosering verhogen.

Aminopenicilline

Een verhoging van de frequentie huidrash werd gerapporteerd bij patiënten gelijktijdig behandeld met

ampicilline of amoxicilline en allopurinol, vergeleken met patiënten die deze twee geneesmiddelen niet hebben ontvangen. De oorzaak is niet bekend. Het wordt echter aanbevolen bij patiënten behandeld met allopurinol een alternatief voor ampicilline of amoxicilline te gebruiken.

Cytostatica

Bij patiënten met neoplastische aandoeningen (behalve leukemie) werd een verhoging van de beenmergdepressie gemeld door cyclofosfamide en andere cytotoxische agentia in combinatie met allopurinol.

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.

Ciclosporine

Onderzoeken suggereren dat de plasmaconcentratie van ciclosporine kan worden verhoogd in geval van combinatie met allopurinol. De mogelijkheid van een verhoging van de toxiciteit van ciclosporine moet worden overwogen als deze geneesmiddelen op hetzelfde moment worden toegediend.

Thiazidediuretica

Het optreden van overgevoeligheidsreacties kan toenemen bij patiënten met nierinsufficiëntie die allopurinol nemen en tegelijkertijd thiazidediuretica (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een of twee studies met hoge doses intraperitoneaal toegediend allopurinol bij de muis werden in verband gebracht met foetale anomalieën. In andere reproductiestudies met oraal allopurinol werden geen ongunstige effecten op de foetus gezien.

Bij vrouwen, bij wie gedurende de zwangerschap allopurinol werd gegeven, is normaal nageslacht geboren en zijn er geen abnormaliteiten gerapporteerd. Mocht een indicatie voor Allopurinol EG zich tijdens de zwangerschap voordoen, dan zal het risico voor de foetus zorgvuldig afgewogen moeten worden ten opzichte van de risico's die de moeder loopt omwille van de pathologie.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Bij vrouwen die dagelijks 300 mg allopurinol namen werden concentraties van 1,4 mg/l allopurinol en 53,7 mg/l oxypurinol genoteerd. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van allopurinol of zijn metabolieten bij baby's die borstvoeding krijgen. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Rekening houdend met het mogelijke optreden van bijwerkingen als duizeligheid, slaperigheid en ataxie is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

De gemelde bijwerkingen worden hieronder opgesomd volgens systeemorgaanklasse en frequentie.

De volgende conventie werd gebruikt voor de indeling van de bijwerkingen: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: furunculose.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: anemie, leukopenie, pancytopenie.

Zeer zelden: medullaire aplasie, agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie.

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.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Een vertraagde multiorgaan overgevoeligheidsaandoening (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) met koorts, aantasting van de algemene toestand, huiduitslag, exfoliatie, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, abnormale leverfunctietesten en “vanishing bile duct syndrome” (vernietiging en verdwijning van de intrahepatische galkanalen) optredend in verschillende combinaties en zeer zelden convulsies. Voor de behandeling, zie rubriek 4.4. Andere organen kunnen ook worden beïnvloed (bijv. lever, longen, nieren, pancreas, myocardium en colon). Indien zich dergelijke reacties voordoen - dat kan op eender welk moment tijdens de behandeling - dient Allopurinol EG onmiddellijk en definitief te worden stopgezet. Dit syndroom kan dodelijk zijn.

Wanneer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties optraden, was er gewoonlijk een nier- en/of leveraandoening aanwezig, in het bijzonder bij een fatale afloop.

Zeer zelden:

Angio-immunoblastische lymfadenopathie. Deze bijwerking lijkt omkeerbaar na stopzetten van de behandeling.

Anafylactische reactie (meestal bij patiënten die reeds een allergische reactie hebben ontwikkeld bij een voorafgaande inname van allopurinol).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

In het begin van een behandeling met Allopurinol EG kan een acute jichtaanval optreden. Derhalve is het aangewezen een profylactische dosis van een anti-inflammatoir geneesmiddel of colchicine (0,5 mg, 3 x per dag) toe te dienen gedurende minstens een maand. Bij patiënten met hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferasedeficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan) of bij patiënten met hoge urinezuurspiegels kunnen neerslag van xanthine en hypoxanthine voorkomen.

Soms: diabetes mellitus en hyperlipemie.

Psychische stoornissen

Soms: depressie.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, coma, paralyse, paresthesie, neuropathie en dysgeusie (smaakveranderingen).

Niet bekend: aseptische meningitis.

Oogaandoeningen

Soms: gezichtsstoornissen, cataract en maculaveranderingen.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: duizeligheid.

Hartaandoeningen

Soms: angina pectoris en bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Soms: hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

In de allereerste klinische studies werden misselijkheid en braken gemeld. Hieropvolgende spontane meldingen hebben aangetoond dat het slechts om een mineur probleem gaat dat kan worden vermeden door allopurinol te nemen na de maaltijd.

Gevallen van buikpijn werden ook waargenomen.

Soms: stomatitis, diarree.

Zeer zelden: terugkerende hematemesis en steatorrhoea werden gemeld.

Lever- en galaandoeningen

Soms: asymptomatische verhoging van leverenzymen, hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis), evenwel zonder duidelijk bewijs van een veralgemeende overgevoeligheid. Deze leek reversibel te zijn na stopzetten van allopurinol.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Dit zijn de meest voorkomende reacties en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Deze kunnen zijn: pruritus, maculopapuleuze letsels, soms desquamierend, soms jeukend en zelden exfoliatief.

Wanneer deze reacties optreden, moet de behandeling met Allopurinol EG onmiddellijk gestopt worden. Na het verdwijnen van de symptomen kan een behandeling met Allopurinol EG, indien gewenst, opnieuw worden ingesteld indien de symptomen mild waren. Men zal beginnen met een lichte dosis en deze geleidelijk vermeerderen (bv. 50 mg per dag). Zodra een nieuwe eruptie zich voordoet moet Allopurinol EG definitief gestopt worden.

Soms: alopecie en ontkleuring van het haar.

Ernstige cutane bijwerkingen (Serious Cutaneous Adverse Reactions, SCAR's) werden gerapporteerd (zie rubriek 4.4):

Zelden: stevens-johnson-syndroom (SJS).

Zeer zelden: toxische epidermale necrolyse (TEN), angio-oedeem.

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie.

Nierstenen kunnen voorkomen bij patiënten met een verhoogd urinezuurniveau.

Soms: uremie en hematurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Soms: infertiliteit, impotentie en gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: koorts, algemene malaise, asthenie en oedeem.

Onderzoeken

Vaak: thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd*.

*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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

De toxische doses voor kinderen en volwassenen zijn onbekend. In geval van massieve inname moet men binnen een paar uur na de inname de patiënt doen braken en een maagspoeling uitvoeren. Een maximale diurese bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Dialyse kan, indien nodig, toegepast worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Skeletspierstelsel, ATC-code: M04AA01

Allopurinol EG wordt gebruikt om de urinezuurspiegels in het lichaam te verlagen, wanneer deze spiegels, ten gevolge van een verstoring van het evenwicht tussen aanmaak en uitscheiding hoger dan normaal zijn geworden.

Allopurinol remt de synthese van urinezuur door inhibitie van het xanthineoxidase dat hypoxanthine en xanthine tot urinezuur omzet. Doordat grotere hoeveelheden hypoxanthine en xanthine beschikbaar worden gesteld voor hergebruik remt allopurinol ook *de novo* synthese van purines, waardoor de aanmaak van urinezuur eveneens verminderd wordt. Verlaging van het urinezuurgehalte mobiliseert de uraatophoping (in gewrichten, huid, nieren).

De therapeutische effecten die hieruit volgen zijn:

- oplossing van de tophi in de huid
- verlaging van de frequentie van acute jichtaanvallen
- verbetering van de mobiliteit van de gewrichten
- verlaging van de hoeveelheid urinezuur die door de nier moet worden uitgescheiden
- verlaagd risico van nierbeschadiging door uraten
- oplossen van uraatstenen in de urinewegen en het voorkomen van nieuwvorming

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal allopurinol wordt snel geresorbeerd en 30 tot 60 minuten later wordt de piekplasmaconcentratie bereikt. Tussen de 48 en 72 uren na de inname wordt ongeveer 20 % van allopurinol met de faeces uitgescheiden. Allopurinol wordt snel omgezet tot oxypurinol en de plasmahalfwaardetijd bedraagt slechts 2 tot 3 uren. Minder dan 10 % van het geneesmiddel wordt na een eenmalige inname en ongeveer 30 % na chronische toediening onveranderd in de urine uitgescheiden.

Oxypurinol wordt langzamer uitgescheiden en bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasmahalfwaardetijd 18 tot 30 uren. Dit verlengt naarmate de glomerulaire filtratie daalt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Oxypurinol is een minder sterke inhibitor van het xanthineoxidase dan allopurinol, doch bij chronische toediening stapelt het zich op in het organisme en draagt aldus in grote mate bij tot het therapeutische effect van het farmacon. Allopurinol en oxypurinol verdelen zich tamelijk homogeen over de lichaamsvochten, behalve in de hersenen waar de concentraties veel geringer zijn. Noch allopurinol, noch oxypurinol worden aan plasma- of weefseiwitten gebonden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon, microkristallijne cellulose, lactosemonohydraat, tarwezetmeel, gelatine, magnesiumstearaat, talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC-blisterverpakking met 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE131686

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2000

Datum van laatste verlenging: 06 augustus 2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 02/2022

Datum van herziening van de tekst: 12/2021