

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Allopurinol Eurogenerics 100 mg comprimés
Allopurinol Eurogenerics 200 mg comprimés
Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 100 mg d'allopurinol.
Chaque comprimé contient 200 mg d'allopurinol.
Chaque comprimé contient 300 mg d'allopurinol.

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé contient 29.00 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).
Chaque comprimé contient 58.01 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté).
Chaque comprimé contient 85.60 mg de lactose (sous la forme de lactose monohydraté) et 1,50 mg de Jaune orangé S (E110)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Allopurinol Eurogenerics 100 mg comprimés

Comprimé rond, de couleur blanche à blanc cassé, plats et à bords biseautés, portant les mentions « 0 » et « 21 » de chaque côté de la barre de cassure et la mention « 100 » sur l'autre face.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Allopurinol Eurogenerics 200 mg comprimés

Comprimé rond, biconvexe, de couleur blanche à blanc cassé, portant la mention « B2 » sur une face.

Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés

Comprimé rond, de couleur pêche, plats et à bords biseautés, portant les mentions « 300 » et « 020 » de chaque côté de la barre de cassure.
Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Allopurinol Eurogenerics est indiqué chez l'adulte pour réduire la formation d'urate/d'acide urique dans les cas où des dépôts d'urate/d'acide urique sont déjà présents (p. ex. arthrite goutteuse, tophi cutanés, lithiase rénale) ou constituent un risque clinique prévisible (p. ex. traitement d'une tumeur maligne pouvant entraîner une néphropathie aiguë liée à l'acide urique).

Les principales pathologies cliniques dans lesquelles un dépôt d'urate/d'acide urique peut se produire sont les suivantes :

- goutte idiopathique
- lithiase urique
- néphropathie urique aiguë

- maladie néoplasique et maladie myéloproliférative avec taux élevés de renouvellement cellulaire, dans lesquelles des taux élevés d'urate apparaissent soit spontanément, soit après un traitement cytotoxique
- certains troubles enzymatiques entraînant une surproduction d'urate, par exemple :
 - hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase, y compris le syndrome de Lesch-Nyhan
 - glucose-6-phosphatase, y compris la glycogénose
 - phosphoribosyl pyrophosphate synthétase
 - phosphoribosyl pyrophosphate amidotransférase
 - adénine phosphoribosyltransférase

Allopurinol Eurogenerics est indiqué dans le traitement des calculs rénaux de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA) liés à une activité déficiente de l'adénine phosphoribosyltransférase.

Allopurinol Eurogenerics est indiqué dans le traitement des calculs rénaux mixtes récurrents d'oxalate de calcium en présence d'hyperuricosurie, lorsque des mesures hydriques, diététiques et similaires ont échoué.

Enfants et adolescents de moins de 15 ans

- hyperuricémie secondaire d'origine diverse
- néphropathie urique au cours du traitement de la leucémie
- troubles héréditaires liés à un déficit enzymatique, syndrome de Lesch-Nyhan (déficit partiel ou total en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase) et déficit en adénine phosphoribosyltransférase

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

L'allopurinol doit être instauré à faible dose, p. ex. 100 mg/jour, afin de réduire le risque d'effets indésirables ; la dose ne doit être augmentée que si la baisse de l'uricémie est jugée insuffisante. Une prudence particulière s'impose en cas d'altération de la fonction rénale (voir la rubrique 4.2 « Insuffisance rénale »). Les schémas posologiques suivants sont proposés :

100 mg à 200 mg d'allopurinol par jour dans les cas bénins
 300 mg à 600 mg d'allopurinol par jour dans les cas modérément sévères
 700 mg à 900 mg d'allopurinol par jour dans les cas sévères

Si une posologie en mg/kg de poids corporel est nécessaire, il faut utiliser 2 à 10 mg/kg de poids corporel/jour.

Recommandations en matière de surveillance

La posologie doit être ajustée en surveillant les concentrations sériques d'urate et les taux d'urate/acide urique dans l'urine à des intervalles appropriés.

Populations particulières

Patients âgés

En l'absence de données spécifiques, on utilisera la dose la plus faible procurant une réduction satisfaisante des taux d'urate. Une attention particulière doit être portée aux recommandations figurant dans les rubriques 4.2 « Insuffisance rénale » et 4.4.

Insuffisance rénale

L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins. Dès lors, une insuffisance rénale peut entraîner une rétention de l'allopurinol et/ou de ses métabolites, avec pour conséquence une prolongation des demi-vies plasmatiques. Le schéma suivant peut servir de guide chez les adultes :

Clairance de la créatinine (valeur normale 60 à 120 ml/min)	Posologie en cas d'altération de la fonction rénale
> 20 ml/min	dose habituelle
10 à 20 ml/min	100 à 200 mg par jour
< 10 ml/min	100 mg/jour ou intervalles plus longs entre les doses

Si une infrastructure permettant de surveiller les concentrations plasmatiques d'oxypurinol est disponible, la dose doit être ajustée afin de maintenir celles-ci en dessous de 100 micromoles/litre (15,2 mg/litre).

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés par dialyse. Si une dialyse est nécessaire deux à trois fois par semaine, il faut envisager un autre schéma de 300 à 400 mg d'allopurinol immédiatement après chaque dialyse, sans prise entre les dialyses.

Insuffisance hépatique

Des doses réduites doivent être utilisées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Des tests périodiques de la fonction hépatique sont recommandés au cours des premières phases du traitement.

Traitement des pathologies associées à une production élevée d'urate, p. ex. néoplasie, syndrome de Lesch-Nyhan

Il est conseillé de corriger l'hyperuricémie et/ou l'hyperuricosurie existantes avec Allopurinol Eurogenerics avant de commencer un traitement cytotoxique. Il est important d'assurer une hydratation adéquate afin de maintenir une diurèse optimale et de tenter d'alcaliniser l'urine afin d'augmenter la solubilité de l'urate/acide urique urinaire. La posologie de l'allopurinol doit être la plus faible posologie du schéma posologique recommandé.

En cas de néphropathie uratique ou de toute autre pathologie s'accompagnant d'une altération de la fonction rénale, suivre les recommandations formulées à la rubrique 4.2 « Insuffisance rénale ».

Cette approche permettra de réduire le risque de dépôts de xanthine et/ou d'oxypurinol, qui compliquent la situation clinique. Voir également les rubriques 4.5 et 4.8.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents de moins de 15 ans : 10 à 20 mg/kg de poids corporel/jour, jusqu'à un maximum de 400 mg par jour, à prendre en trois doses séparées. L'utilisation chez l'enfant est rarement indiquée, sauf dans les cas d'affections malignes (en particulier la leucémie) et de certains troubles enzymatiques tels que le syndrome de Lesch-Nyhan.

Mode d'administration

Allopurinol Eurogenerics est destiné à un usage oral.

Il est recommandé de prendre les comprimés par voie orale après un repas afin d'augmenter la tolérance gastro-intestinale.

Afin de réduire les effets indésirables gastro-intestinaux, les doses quotidiennes supérieures à 300 mg d'allopurinol doivent être administrées en doses fractionnées, sans jamais dépasser 300 mg d'allopurinol par prise.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée, car des cas mortels ont été rapportés (voir rubrique 4.5).

Syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de différentes façons, notamment par un exanthème maculopapuleux, un syndrome d'hypersensibilité (également appelé DRESS) et un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / une nécrolyse épidermique toxique (NET).

Ces réactions constituent des diagnostics cliniques et leurs manifestations cliniques restent la base de la prise de décisions. En cas de survenue de telles réactions à tout moment pendant le traitement, l'allopurinol doit être immédiatement arrêté. Il ne faut pas réintroduire le médicament chez les patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité et un SJS/NET. Les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d'hypersensibilité. (Voir la rubrique 4.8 Effets indésirables – Affections du système immunitaire et Affections de la peau et du tissu sous-cutané).

Allèle HLA-B*5801

Il a été montré que l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, ainsi qu'un SSJ/une NET. La fréquence de l'allèle HLA-B*5801 diffère fortement selon l'origine ethnique : elle peut atteindre jusqu'à 20 % dans la population chinoise d'ethnie Han, 8 à 15% dans la population thaïlandaise, environ 12 % dans la population coréenne et 1 à 2 % chez les personnes d'origine japonaise ou européenne. Le dépistage de l'allèle HLA-B*5801 doit être envisagé avant d'instaurer 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 maladie rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B*5801 n'est pas disponible chez les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne, il faut évaluer soigneusement les bénéfices, lesquels doivent être jugés supérieurs aux risques potentiellement plus élevés avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été établie dans les autres populations de patients. Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B*5801 (en particulier chez les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et uniquement si les bénéfices sont considérés comme supérieurs aux risques. Il faut rechercher activement tout signe de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ/NET ; le patient doit également être informé qu'il doit arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition des symptômes.

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

Insuffisance rénale ou hépatique

Des doses réduites doivent être utilisées chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale. Les patients traités pour une hypertension ou une insuffisance cardiaque, par exemple par des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA (IECA), peuvent avoir une insuffisance rénale concomitante ; dans ce groupe de patients, l'allopurinol doit être utilisé avec prudence.

Il est recommandé de corriger à l'aide de l'allopurinol toute hyperuricémie et/ou hyperuricosurie existante avant d'instaurer un traitement cytotoxique. Il est important d'assurer une hydratation suffisante pour maintenir une diurèse optimale, et de s'efforcer d'obtenir une alcalinisation de l'urine pour augmenter la solubilité de l'urate urinaire/acide urique.

L'insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de diurétiques, en particulier les thiazidiques, ont été associées à un risque accru de SJS/NET induit par l'allopurinol ainsi qu'à d'autres réactions d'hypersensibilité graves.

Hyperuricémie asymptomatique

L'hyperuricémie asymptomatique en soi n'est généralement pas considérée comme une indication pour l'utilisation de l'allopurinol. Une modification du régime alimentaire et de l'apport hydrique, associée à la prise en charge de la cause sous-jacente, peut corriger cette affection.

Crises de goutte aiguës

Le traitement par l'allopurinol ne doit pas être instauré avant la disparition complète d'une crise de goutte aiguë, car il pourrait induire d'autres crises.

Au début du traitement par allopurinol, comme avec les agents uricosuriques, une crise aiguë d'arthrite goutteuse peut être induite. Il est donc conseillé d'administrer un traitement prophylactique par un anti-inflammatoire approprié ou de la colchicine pendant au moins un mois. Il convient de consulter la littérature pour connaître la posologie appropriée, ainsi que les précautions d'emploi et les mises en garde.

Si des crises aiguës surviennent chez des patients sous allopurinol, le traitement doit être poursuivi à la même posologie pendant que la crise aiguë est traitée par un anti-inflammatoire approprié.

Dépôt de xanthine

Dans les cas où le taux de formation d'urate est fortement augmenté (p. ex. affection maligne et son traitement, syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine dans l'urine pourrait, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour donner lieu à un dépôt dans les voies urinaires. Ce risque peut être réduit au minimum par une hydratation adéquate afin d'obtenir une dilution optimale de l'urine.

Enclavement de calculs rénaux d'acide urique

Un traitement approprié par allopurinol entraînera la dissolution de calculs pyéliqués d'acide urique de grande taille, avec la possibilité rare d'un enclavement dans l'uretère.

Affections thyroïdiennes

Dans une étude d'extension en ouvert à long terme, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 microUI/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de l'allopurinol chez des patients qui présentent une altération de la fonction thyroïdienne.

Excipients

Ce médicament 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 ce médicament.

En outre, pour Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés :
Ce médicament contient du jaune orangé S, qui peut provoquer des réactions allergiques.

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. En cas d'administration concomitante de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine avec l'allopurinol, inhibiteur de la xanthine oxydase, l'inhibition de la xanthine oxydase prolonge l'activité de ces deux médicaments. En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'allopurinol, les concentrations sériques de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine peuvent atteindre des

niveaux toxiques et ainsi entraîner une pancytopenie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit donc être évitée. S'il est établi que l'administration simultanée de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine est cliniquement indispensable, la posologie sera réduite à un quart (25 %) de la dose habituelle de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et une surveillance hématologique fréquente doit être assurée (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être avisés de signaler tout signe ou symptôme de myélosuppression (ecchymoses ou saignements inexpliqués, maux de gorge, fièvre).

Vidarabine (adénine arabinoside)

Des données probantes indiquent que l'allopurinol prolonge la demi-vie de l'adénine arabinoside ; lorsque ces deux médicaments sont administrés simultanément, une vigilance particulière s'impose afin d'identifier toute augmentation des effets toxiques.

Salicylés et uricosuriques

L'oxypurinol, le principal métabolite de l'allopurinol qui est lui-même actif sur le plan thérapeutique, est éliminé par les reins de manière similaire à celle des urates. Par conséquent, les médicaments qui exercent une action uricosurique, tels que le probénécide ou les salicylés à hautes doses, peuvent accélérer l'élimination de l'oxypurinol. Cela peut réduire l'effet thérapeutique de l'allopurinol, mais la portée de cette interaction doit être évaluée au cas par cas.

Chlorpropamide

Lorsque l'allopurinol est administré en association avec le chlorpropamide chez un patient dont la fonction rénale est altérée, il peut y avoir un risque accru d'activité hypoglycémique prolongée car l'allopurinol et le chlorpropamide peuvent entrer en compétition pour l'excrétion au niveau du tubule rénal.

Anticoagulants coumariniques

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

Phénytoïne

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

Théophylline

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

Ampicilline/amoxicilline

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, par rapport aux patients n'ayant pas reçu ces deux médicaments. La cause de cette association signalée n'a pas été établie. Cependant, il est

recommandé aux patients traités par allopurinol d'utiliser une alternative à l'ampicilline ou l'amoxicilline lorsque cela est possible.

Cytostatiques

Lors de l'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (p. ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des dyscrasies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées en monothérapie. Il faut donc surveiller régulièrement la numération sanguine.

Ciclosporine

Certains 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 deux médicaments, il faut envisager la possibilité d'une toxicité accrue de la ciclosporine.

Didanosine

Chez des volontaires sains et des patients atteints du VIH sous didanosine, les valeurs de C_{max} et d'ASC plasmatiques de la didanosine étaient environ doublées lors d'un traitement concomitant par l'allopurinol (300 mg par jour), sans effet sur la demi-vie terminale. Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire les doses de didanosine en cas d'utilisation concomitante d'allopurinol.

Diurétiques

Une interaction entre l'allopurinol et le furosémide, entraînant une augmentation des concentrations sériques d'urates et des concentrations plasmatiques d'oxypurinol, a été signalée.

Une augmentation du risque d'hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d'allopurinol et de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Une augmentation du risque d'hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d'allopurinol et d'IECA, en particulier en cas d'insuffisance rénale.

Hydroxyde d'aluminium

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur la sécurité de l'allopurinol chez la femme enceinte, bien qu'il soit largement utilisé depuis de nombreuses années sans effet néfaste apparent. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans le cadre d'une étude unique (voir rubrique 5.3).

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il n'existe aucune alternative plus sûre et lorsque la maladie elle-même comporte des risques pour la mère ou l'enfant à naître.

Allaitement

L'allopurinol et l'oxypurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel humain. Des concentrations de 1,4 mg/litre d'allopurinol et de 53,7 mg/litre d'oxypurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez des femmes prenant de l'allopurinol à raison de 300 mg/jour. Il n'existe cependant aucune donnée concernant les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites sur le bébé allaité. L'allopurinol n'est pas recommandé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques suffisantes concernant les effets de l'allopurinol sur la fertilité.

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

Allopurinol Eurogenerics a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Une somnolence, des vertiges et de l'ataxie ont été signalés chez des patients traités par allopurinol ; dès lors, les patients doivent faire preuve de prudence avant de conduire, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses, et ce, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que l'allopurinol n'altère pas leurs performances.

4.8 Effets indésirables

Il n'existe aucune documentation clinique actuelle pour ce médicament qui permettrait de déterminer la fréquence des effets indésirables. La fréquence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose administrée et de l'association éventuelle avec d'autres agents thérapeutiques.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations ; pour la plupart de ces effets, il n'existe pas de données pertinentes permettant de calculer la fréquence. Les effets indésirables rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation ont été considérés comme rares ou très rares. La convention suivante est utilisée pour classer les fréquences :

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)

Les effets indésirables associés à l'allopurinol sont rares dans la population globale traitée, et sont généralement de nature mineure. Leur fréquence est plus élevée en présence d'une pathologie rénale et/ou hépatique.

Tableau 1 - Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Très rare	Furoncle.
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Agranulocytose ¹ . granulocytose, anémie aplasique ¹ , thrombocytopénie ¹ , leucopénie, leucocytose éosinophilie, érythroblastopénie.

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité ² .
	Très rare	Lymphome angio-immunoblastique à cellules T ³ , réaction anaphylactique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Diabète, hyperlipidémie,
Affections psychiatriques	Très rare	Dépression.
Affections du système nerveux	Très rare	Coma, paralysie, ataxie, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalées, dysgueusie.
	Fréquence indéterminée	Méningite aseptique.
Affections oculaires	Très rare	Cataracte, troubles visuels, maculopathie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Vertige.
Affections cardiaques	Très rare	Angor, bradycardie.
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension.
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Vomissements ⁴ , nausées ⁴ , diarrhée.
	Très rare	Hématémèse, stéatorrhée, stomatite, modification du transit intestinal.
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ⁵ .
	Rare	Hépatite (y compris nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) ⁵ .
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash.
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique ⁶ .
	Très rare	Angio-œdème ⁷ , toxidermie, alopecie, modification de la couleur des cheveux.
	Fréquence indéterminée	Réaction lichénoïde d'origine médicamenteuse.
Affections	Très rare	Douleurs musculaires.

musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Lithiase urinaire.
	Très rare	Hématurie, azotémie.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Stérilité masculine, dysfonctionnement érectile, gynécomastie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Œdème, malaise, asthénie, pyrexie ⁸ .
Investigations	Fréquent	Augmentation du taux sanguin de thyroïdostimuline ⁹ .

- De très rares cas de survenue de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique, en particulier chez des patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ont été rapportés. Ces observations soulignent la nécessité de mettre en place une surveillance particulière chez ce groupe de patients.
- Un trouble d'hypersensibilité retardé touchant plusieurs organes (connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité ou DRESS), accompagné de fièvre, de rashes, de vascularite, de lymphadénopathie, de pseudo-lymphome, d'arthralgie, de leucopénie, d'éosinophilie, d'hépatosplénomégalie, de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique et d'un syndrome de disparition des voies biliaires (destruction et disparition des voies biliaires intrahépatiques), survenant dans diverses combinaisons. D'autres organes peuvent également être touchés (p. ex. foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon). Si de telles réactions se produisent, pouvant survenir à tout moment du traitement, Allopurinol Eurogenerics doit être arrêté immédiatement et de façon définitive.

Il ne faut pas réintroduire le médicament chez les patients ayant présenté un syndrome d'hypersensibilité et un SJS/NET. Les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d'hypersensibilité. Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisée se sont produites, des troubles rénaux et/ou hépatiques étaient généralement présents, surtout dans les cas d'issue fatale.
- De très rares cas de lymphome angio-immunoblastique à cellules T ont été signalés après une biopsie pratiquée lors d'une lymphadénopathie généralisée. Cet effet semble être réversible après l'arrêt de l'allopurinol.
- Au cours des premières études cliniques, des nausées et vomissements ont été rapportés. D'autres rapports suggèrent qu'il s'agit d'un problème non significatif pouvant être évité par la prise de l'allopurinol après les repas.
- Une dysfonction hépatique a été rapportée, sans signe manifeste d'une hypersensibilité plus généralisée.
- Les réactions cutanées sont les réactions les plus fréquentes, qui peuvent apparaître à tout moment du traitement. Elles peuvent se manifester sous forme de prurit, d'exanthème maculopapuleux, parfois avec desquamation ou purpura, rarement avec exfoliation, comme dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET). L'allopurinol doit être arrêté IMMÉDIATEMENT en cas de survenue de telles réactions. Le risque de survenue de SSJ et de NET, ou d'autres réactions graves d'hypersensibilité, est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement. On obtient les meilleurs résultats dans la prise en charge de telles réactions en posant un diagnostic précoce et en arrêtant immédiatement la prise de tout médicament suspect. Après guérison d'une réaction légère, l'allopurinol peut être réintroduit au besoin à une faible posologie (p. ex. 50 mg/jour), qui sera progressivement augmentée. Il a été montré que l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développer un syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol, ainsi qu'un SSJ/une NET. L'utilisation du génotypage comme outil de dépistage pour décider d'un traitement par allopurinol n'a pas été établie. En cas de réapparition du rash, le traitement par allopurinol doit être arrêté définitivement car il existe un risque d'apparition de réactions d'hypersensibilité plus sévères (voir rubrique 4.8 « Affections du système immunitaire »). Si la présence d'un SSJ/une NET ou

d'autres réactions graves d'hypersensibilité ne peut être exclue, ne pas réintroduire l'allopurinol à cause du risque de réaction sévère, voire fatale. Le diagnostic clinique d'un SSJ/d'une NET ou d'autres réactions graves d'hypersensibilité reste la base de la prise de décision.

7. Des cas d'angio-œdème ont été rapportés, accompagnés ou non de signes et symptômes d'une réaction plus généralisée d'hypersensibilité à l'allopurinol.
8. Des cas de fièvre ont été rapportés, accompagnés ou non de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité plus généralisée à l'allopurinol, (voir rubrique 4.8 Affections du système immunitaire).
9. L'augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH) observée dans les études pertinentes n'a eu aucun impact sur les taux de T4 libre, et les taux de TSH étaient compatibles avec 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

Symptômes et signes

Aucun effet indésirable n'a été signalé à la suite d'une ingestion allant jusqu'à 22,5 g d'allopurinol. Des symptômes et signes incluant nausées, vomissements, diarrhée et sensations vertigineuses ont été rapportés chez un patient ayant ingéré 20 g d'allopurinol. Le patient s'est rétabli après avoir bénéficié de mesures de soutien générales.

Prise en charge

Une absorption massive d'allopurinol peut inhiber de façon considérable l'activité de la xanthine oxydase, ce qui ne provoquerait pas en soi d'effet indésirable à moins d'avoir un effet sur des médicaments administrés simultanément, en particulier la 6-mercaptopurine et/ou l'azathioprine. Assurer une hydratation adéquate pour maintenir une diurèse optimale facilite l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites. Si cela est jugé nécessaire, une hémodialyse peut être utilisée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparations antigoutteuses ; inhibiteurs de la synthèse d'acide urique, code ATC : M04AA01

Mécanisme d'action

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol et son principal métabolite, l'oxypurinol, réduisent le taux d'acide urique dans le plasma et l'urine en inhibant la xanthine oxydase, l'enzyme qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique.

Effets pharmacodynamiques

Outre l'inhibition du catabolisme des purines, chez certains patients hyperuricémiques, mais pas tous, la biosynthèse *de novo* des purines est diminuée par rétro-inhibition de l'hypoxanthine-guanine

phosphoribosyltransférase. Les autres métabolites de l'allopurinol comprennent l'allopurinol-riboside et l'oxypurinol-7-riboside.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'allopurinol est actif lorsqu'il est administré par voie orale et il est rapidement absorbé au niveau de la partie haute du tractus gastro-intestinal. Des études ont détecté la présence d'allopurinol dans le sang 30 à 60 minutes après la prise. Les estimations de sa biodisponibilité varient de 67 à 90 %. Les concentrations plasmatiques maximales d'allopurinol sont habituellement atteintes 1,5 heure après son administration orale, mais elles chutent rapidement et sont à peine détectables après 6 heures. Les concentrations plasmatiques maximales d'oxypurinol sont habituellement atteintes 3 à 5 heures après l'administration orale d'allopurinol et sont beaucoup plus durables.

Distribution

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques est négligeable ; dès lors, les variations dans la liaison aux protéines ne devraient pas modifier la clairance de manière significative. Le volume de distribution apparent de l'allopurinol est d'environ 1,6 litre/kg, ce qui suggère une absorption relativement importante au niveau des tissus. On ne dispose pas de données sur les concentrations tissulaires d'allopurinol chez l'être humain, mais il est probable que l'allopurinol et l'oxypurinol soient présentes à des concentrations maximales dans le foie et dans la muqueuse intestinale, où l'activité de la xanthine oxydase est importante.

Biotransformation

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

Élimination

Environ 20 % de l'allopurinol ingéré sont éliminés dans les selles. L'allopurinol est principalement éliminé par conversion métabolique de l'oxypurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec moins de 10 % d'allopurinol excrété sous forme inchangée dans les urines. L'allopurinol a une demi-vie plasmatique comprise entre environ 0,5 et 1,5 heure.

L'oxypurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase moins puissant que l'allopurinol, mais la demi-vie plasmatique de l'oxypurinol est nettement plus longue. Les estimations varient entre 13 à 30 heures chez l'être humain. De ce fait, une dose journalière unique d'allopurinol permet d'assurer une inhibition efficace de la xanthine oxydase sur une période de 24 heures. Les patients dont la fonction rénale est normale, accumuleront progressivement l'oxypurinol jusqu'à atteindre un état d'équilibre de la concentration plasmatique d'oxypurinol. Ces patients, traités par 300 mg d'allopurinol par jour, auront généralement des concentrations plasmatiques d'oxypurinol comprises entre 5 et 10 mg/litre.

L'oxypurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa demi-vie d'élimination est longue car il subit une réabsorption tubulaire.

Les valeurs de demi-vie d'élimination rapportées varient entre 13,6 à 29 heures. Les divergences importantes de ces valeurs peuvent s'expliquer par les variations au niveau des schémas des études cliniques et/ou de la clairance de la créatinine chez les patients étudiés.

Pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale

La clairance de l'allopurinol et de l'oxypurinol est nettement réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques plus élevées lors de traitements chroniques. Les patients présentant une clairance rénale comprise entre 10 et 20 ml/min avaient des

concentrations plasmatiques d'oxypurinol d'environ 30 mg/litre après un traitement prolongé par 300 mg d'allopurinol par jour. Cela correspond approximativement à la concentration qui serait atteinte avec des doses de 600 mg/jour chez des patients ayant une fonction rénale normale. Une réduction de la dose d'allopurinol est donc indispensable chez les patients insuffisants rénaux.

Pharmacocinétique chez les patients âgés

La cinétique du médicament ne devrait pas être modifiée, sauf en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2 Pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance rénale).

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagenicité

Des études cytogénétiques ont montré que l'allopurinol n'induisait pas d'aberration chromosomique dans les cellules sanguines humaines *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 100 microgrammes/ml, ni *in vivo* à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour sur une période moyenne de 40 mois.

L'allopurinol ne produit pas de composés nitroso *in vitro* et n'influence pas la transformation des lymphocytes *in vitro*.

Les données émanant d'études biochimiques et autres études cytologiques permettent fortement de supposer que l'allopurinol n'exerce aucun effet délétère sur l'ADN à un quelconque stade du cycle cellulaire, et qu'il n'est pas mutagène.

Carcinogénicité

Aucun signe de carcinogénicité n'a été mis en évidence chez la souris et le rat traités par allopurinol pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Tératogénicité

Lors d'une étude réalisée chez la souris, l'administration par voie intrapéritonéale de doses de 50 ou de 100 mg/kg les jours 10 ou 13 de la gestation a provoqué des malformations fœtales ; cependant, dans une étude similaire réalisée chez la rate recevant une dose de 120 mg/kg le jour 12 de la gestation, aucune malformation n'a été observée.

Des études de grande envergure, menées avec des doses orales élevées d'allopurinol administrées les jours 8 et 16 de la gestation chez la souris (jusqu'à 100 mg/kg/jour), la rate (jusqu'à 200 mg/kg/jour) et la lapine (jusqu'à 150 mg/kg/jour), n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

Par ailleurs, une étude *in vitro* évaluant l'embryotoxicité, menée sur des cultures de glandes salivaires de fœtus de souris, a indiqué que l'allopurinol ne devrait pas avoir d'effets embryotoxiques sans induire également une toxicité maternelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs pré-gélatinisé
Lactose monohydraté
Crospovidone
Povidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

En outre, pour Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés :
Laque aluminique de jaune orangé S (E110)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 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

Allopurinol Eurogenerics 100 mg comprimés
Plaquette en PVC/Alu contenant 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés.

Allopurinol Eurogenerics 200 mg comprimés
Plaquette en PVC/Alu contenant 28, 30, 90 et 100 comprimés.

Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés
Plaquette en PVC/Alu contenant 20, 28, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

EG (Eurogenerics) SA – Esplanade Heysel b22 – B-1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Allopurinol Eurogenerics 100 mg comprimés: BE : BE665431 / LU : xxxxxxxxx
Allopurinol Eurogenerics 200 mg comprimés: BE : BE665432 / LU : xxxxxxxxx
Allopurinol Eurogenerics 300 mg comprimés: BE : BE665433 / LU : xxxxxxxxx

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

Date de première délivrance du permis : 10/12/2025
Date du dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 12/2025