

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol Eurogenerics 100 mg tabletten
Allopurinol Eurogenerics 200 mg tabletten
Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.
Elke tablet bevat 200 mg allopurinol.
Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke tablet bevat 29.00 mg lactose (als lactose.monohydraat).
Elke tablet bevat 58.01 mg lactose (als lactose.monohydraat).
Elke tablet bevat 85.60 mg lactose (als lactose.monohydraat) en 1,50 mg zonnegeel (E110)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allopurinol Eurogenerics 100 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde en vlakke tablet met een afgeschuinde rand, met opdruk "0" en "21" aan elke kant van de breukstreep en "100" aan de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Allopurinol Eurogenerics 200 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde en biconvexe tablet, met opdruk "B2" aan de ene kant.

Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten

Perzikkleurige, ronde en vlakke tablet met een afgeschuinde rand, met opdruk "300" en "020" aan elke kant van de breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allopurinol Eurogenerics is geïndiceerd bij volwassenen om de productie van uraat/urinezuur te verminderen bij aandoeningen waar zich reeds afzettingen van uraat/urinezuur hebben voorgedaan (bv. jicht, jichtknobbels, nierstenen) of een voorspelbaar klinisch risico is (bv. behandeling van maligniteit die potentieel leidt tot acute nefropathie door urinezuur).

De voornaamste klinische aandoeningen waarbij afzettingen van uraat/urinezuur kunnen optreden zijn:

- idiopathische jicht
- urinezuurlithiase
- acute urinezuurnefropathie
- neoplastische en myeloproliferatieve aandoeningen met hoge turnover van cellen, waarbij hoge uraatconcentraties optreden, zij het spontaan, zij het na cytotoxische therapie
- sommige enzymstoornissen die leiden tot overproductie van uraat, bijvoorbeeld:

- hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase, waaronder Lesch-Nyhan-syndroom
- glucose-6-fosfatase, waaronder glycogeenstapelingsziekte
- fosforibosylpyrofosfaatsynthetase
- fosforibosylpyrofosfaatamidotransferase
- adeninefosforibosyltransferase

Allopurinol Eurogenerics is geïndiceerd voor de behandeling van nierstenen met 2, 8-dihydroxyadenine (2, 8-DHA) als gevolg van een gebrekkige activiteit van adeninefosforibosyltransferase.

Allopurinol Eurogenerics is geïndiceerd voor de behandeling van recurrenente gemengde calciumoxalaatnierstenen in de aanwezigheid van hyperuricosurie, wanneer vocht- en dieetinname en vergelijkbare maatregelen hebben gefaald.

Kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar

- secundaire hyperurikemie van uiteenlopende oorsprong
- urinezuurnefropathie tijdens de behandeling van leukemie
- erfelijke enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan-syndroom (partieel of totaal gebrek aan hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase) en adeninefosforibosyltransferasedeficiëntie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Allopurinol moet in lage dosering worden opgestart, bv. 100 mg/dag om het risico te verlagen op bijwerkingen en de dosering mag alleen verhoogd worden bij een niet-bevredigende serumuraatrespons. Extra voorzichtigheid is geboden bij een slechte nierfunctie (zie rubriek 4.2 “nierfunctiestoornissen”). De volgende toedieningsschema’s worden voorgesteld:

100 mg tot 200 mg allopurinol per dag bij lichte aandoeningen
 300 mg tot 600 mg allopurinol per dag bij matig ernstige aandoeningen
 700 mg tot 900 mg allopurinol per dag bij ernstige aandoeningen

Als de dosering gebaseerd moet worden op mg/kg lichaamsgewicht, moet 2 tot 10 mg/kg lichaamsgewicht/dag gebruikt worden.

Advies over monitoring

De dosering moet aangepast worden door opvolging van de serumuraatconcentraties en urinaire uraat/urinezuurconcentraties met gepaste tussenpozen.

Speciale populaties

Ouderen

In de afwezigheid van specifieke gegevens moet de laagste dosering gebruikt worden die een bevredigende uraatreductie bewerkstelligt. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar het advies in rubriek 4.2 “Nieraandoeningen” en rubriek 4.4.

Nieraandoeningen

Aangezien allopurinol en de metabolieten worden uitgescheiden door de nieren, kan een verstoorde nierfunctie leiden tot retentie van allopurinol en/of de metabolieten met een verlenging van de plasmahalfwaardetijden tot gevolg. Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor volwassenen:

Creatinineklaring (normale waarde 60 tot 120 ml/min)	Dosering bij een verminderde nierfunctie
---	---

> 20 ml/min	normale dosis
10 tot 20 ml/min	100 tot 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag of langere intervallen tussen de doses

Als er voorzieningen beschikbaar zijn voor de opvolging van de oxipurinolconcentratie in het plasma, moet de dosis worden aangepast zodat deze lager blijft dan 100 micromol/liter (15,2 mg/liter).

Allopurinol en de metabolieten worden verwijderd door nierdialyse. Als dialyse twee tot drie keer per week vereist is, moet overwogen worden om een alternatief doseringsschema te geven van 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse, en niets daartussen.

Leveraandoeningen

Bij patiënten met leverinsufficiëntie moeten er lagere doses gebruikt worden. Periodieke leverfunctietests zijn aanbevolen tijdens de vroege stadia van de behandeling.

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraatturndover, zoals neoplasie, Lesch-Nyhan-syndroom

Het is raadzaam om bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie te corrigeren met Allopurinol Eurogenerics voordat cytotoxische therapie wordt gestart. Het is belangrijk om te zorgen voor voldoende hydratatie om een optimale diurese te behouden en om te streven naar alkalinisatie van de urine om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur in de urine te verhogen. De allopurinoldosis moet aan de lage kant van het aanbevolen doseringsschema liggen.

Als de nierfunctie gecompromitteerd is door een uraatnefropathie of andere pathologie, moet het advies in rubriek 4.2. "Nieraandoeningen" gevolgd worden.

Deze stappen kunnen het risico verlagen op afzettingen van xanthine en/of oxipurinol die de klinische toestand kunnen compliceren. Zie ook rubriek 4.5 en rubriek 4.8.

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten jonger dan 15 jaar: 10 tot 20 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot maximaal 400 mg per dag in drie gedeelde doses. Het gebruik bij kinderen is zelden geïndiceerd, behalve bij maligne aandoeningen (vooral leukemie) en bepaalde enzymstoornissen zoals Lesch-Nyhan-syndroom.

Wijze van toediening

Allopurinol Eurogenerics is voor oraal gebruik.

Het is aanbevolen om de tabletten oraal in te nemen na een maaltijd voor een betere gastro-intestinale verdraagbaarheid.

Om gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen, moeten dagelijkse doses hoger dan 300 mg allopurinol worden toegediend in gedeelde doses die op geen enkel ogenblik hoger zijn dan 300 mg allopurinol.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik van allopurinol met 6-mercaptopurine of azathioprine moet vermeden worden omdat er meldingen zijn van fatale gevallen (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheidssyndroom, Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en syndroom van Lyell (TEN)

Overgevoeligheidsreacties tegen allopurinol kunnen zich uiten op verschillende manieren, inclusief maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en syndroom van Lyell (TEN).

Deze reacties zijn klinisch te diagnosticeren, en hun klinische beeld blijft de basis voor de besluitvorming. Als dergelijke reacties zich op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling voordoen, moet de behandeling met allopurinol onmiddellijk stopgezet worden. Bij patiënten met overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mag de behandeling niet meer opnieuw gestart worden. Corticosteroïden kunnen helpen om overgevoeligheid van de huid te genezen. (Zie rubriek 4.8 bijwerkingen – Immuunsysteemaandoeningen en huid- en onderhuidaandoeningen).

HLA-B*5801-allel

Het is aangetoond dat het allel HLA-B*5801 verband houdt met het risico om aan allopurinol gerelateerd overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN te krijgen. De frequentie van het allel HLA-B*5801 varieert sterk tussen de etnische populaties: tot 20% bij Han-Chinezen, ongeveer 8-15% in de Thaise en ongeveer 12% in de Koreaanse populatie en 1-2% bij personen van Japanse of Europese afkomst. Een screening op HLA-B*5801 moet overwogen worden voordat u begint met de behandeling met allopurinol in patiëntensubgroepen waar bekend is dat de prevalentie van dit allel hoog is. Chronisch nierlijden kan het risico bij deze patiënten nog verder verhogen. In geval dat er geen genotypering voor HLA-B*5801 beschikbaar is voor patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, moeten de voordelen grondig geëvalueerd worden en afgewogen worden of ze opwegen tegen de mogelijk hogere risico's vóór aanvang van de behandeling. Het gebruik van genotypering werd niet gevalideerd voor andere patiëntenpopulaties. Als de patiënt een bekende drager is van HLA-B*5801 (vooral degenen die van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst zijn), mag er niet gestart worden met allopurinol, tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en geacht wordt dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Extra waakzaamheid voor tekenen van overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is vereist en de patiënt moet ingelicht worden over de noodzaak om onmiddellijk met de behandeling te stoppen bij de eerste symptomen.

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

Nier- of leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie moeten er lagere doses gebruikt worden. Patiënten onder behandeling voor hypertensie of hartinsufficiëntie, bijvoorbeeld met diuretica of ACE-remmers, kunnen een gelijktijdige stoornis van de nierfunctie vertonen en dan is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van allopurinol in deze groep.

Het is raadzaam om bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie met allopurinol bij te sturen vóór aanvang van een cytotoxische therapie. Het is belangrijk adequate hydratatie te garanderen voor het behoud van een optimale diuresis en te streven naar alkalinisatie van de urine voor een betere oplosbaarheid van urinair uraat/urinezuur.

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdig diureticumgebruik, vooral van thiaziden, werd geassocieerd met een hoger risico op door allopurinol geïnduceerd SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties.

Asymptomatische hyperurikemie

Asymptomatische hyperurikemie per se wordt over het algemeen niet beschouwd als een indicatie voor gebruik van allopurinol. Aanpassingen aan de vocht- en voedselinname met behandeling van de onderliggende oorzaak kunnen de toestand bijsturen.

Acute jichtaanvallen

De behandeling met allopurinol mag niet opgestart worden tot een acute aanval van jicht volkomen over is, omdat verdere aanvallen daardoor bevorderd kunnen worden.

In de vroege stadia van de behandeling met allopurinol kan net als met uricosurische stoffen een acute aanval van jicht bevorderd worden. Daarom is profylaxe met een geschikte ontstekingsremmer of colchicine gedurende ten minste één maand raadzaam. Raadpleeg de literatuur voor details over de geschikte dosering en voorzorgen en waarschuwingen.

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

Xanthine-afzettingen

Bij aandoeningen met een sterk versnelde uraatvorming (bv. maligne aandoeningen en de behandeling ervan, Lesch-Nyhan-syndroom) kan de absolute concentratie van xanthine in de urine, in zeldzame gevallen zo ver stijgen dat uraat wordt afgezet in de urinewegen. Dit risico kan beperkt worden door een adequate hydratatie om de urine optimaal te verdunnen.

Impact van urinezuurstenen

Door een adequate behandeling met allopurinol zullen grote urinezuurstenen in het nierbekken oplossen, met de mogelijkheid op latere gevolgen in de ureter.

Schildklierstoornissen

Toegenomen TSH-waarden ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) werden waargenomen bij patiënten na langdurige behandeling met allopurinol (5,8 %) in een langdurige open extensiestudie. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een gewijzigde schildklierfunctie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

Aanvullend, voor Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten
Dit geneesmiddel bevat zonnegeel FCF. Dit kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine

Azathioprine wordt gemetaboliseerd tot 6-mercaptopurine, dat geïnactiveerd wordt door de werking van xanthine-oxidase. Wanneer 6-mercaptopurine of azathioprine gelijktijdig wordt toegediend met allopurinol, een xanthine-oxidaseremmer, zal de inhibitie van xanthine-oxidase hun activiteit verlengen. De serumconcentraties van 6-mercaptopurine of azathioprine kunnen toxische concentraties bereiken met daaropvolgend levensbedreigende pancytopenie en myelosuppressie wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met allopurinol worden toegediend. Daarom moet gelijktijdig gebruik van allopurinol met 6-mercaptopurine of azathioprine vermeden worden. Als beslist wordt dat gelijktijdige toediening met 6-mercaptopurine of azathioprine klinisch vereist is, moet de dosering verlaagd worden tot één kwart (25 %) van de gebruikelijke dosis van 6-mercaptopurine of azathioprine en het bloedbeeld moet frequent opgevolgd worden (zie rubriek 4.4).

De patiënten moeten het advies krijgen om alle tekenen of symptomen van beenmergsuppressie te melden (onverklaarbare blauwe plekken of bloedingen, keelpijn, koorts).

Vidarabine (adeninearabinoside)

Onderzoek wijst erop dat de plasmahalfwaardetijd van vidarabine verhoogd is in de aanwezigheid van allopurinol. Wanneer de twee geneesmiddelen gelijktijdig gebruikt worden, is extra waakzaamheid geboden om versterkte toxische effecten te herkennen.

Salicylaten en uricosurinstoffen

Oxipurinol, de metabooliet van allopurinol en zelf therapeutisch actief, wordt door de nieren op een vergelijkbare manier uitgescheiden als uraat. Daardoor kunnen geneesmiddelen met uricosurische activiteit zoals probenecid of hoge doses salicylaat de uitscheiding van oxipurinol versnellen. Dit kan de therapeutische activiteit van allopurinol verlagen, maar de relevantie moet in elk afzonderlijk geval worden beoordeeld.

Chloorpropamide

Als allopurinol gelijktijdig met chloorpropamide wordt toegediend bij een slechte nierfunctie, kan er een hoger risico zijn op langdurige hypoglykemische activiteit omdat allopurinol en chloorpropamide kunnen concurreren voor de uitscheiding in de niertubule.

Coumarine-anticoagulantia

Er zijn zeldzame meldingen van een versterkt effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia bij gelijktijdige toediening met allopurinol. Daarom moeten alle patiënten die anticoagulantia krijgen nauwlettend worden opgevolgd.

Fenytoïne

Allopurinol kan de oxidatie van fenytoïne in de lever inhiberen, maar de klinische relevantie daarvan is niet aangetoond.

Theofylline

Inhibitie van het metabolisme van theofylline werd gemeld. Het mechanisme van de interactie kan verklaard worden door de betrokkenheid van xanthine-oxidase bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. De theofyllineconcentratie moet opgevolgd worden bij patiënten die starten met allopurinol of bij wie de dosis wordt verhoogd.

Ampicilline/amoxicilline

Een toename in de frequentie van huiduitslag werd gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol krijgen, vergeleken met patiënten die geen van beide geneesmiddelen krijgen. De oorzaak van de gemelde associatie werd nog niet bepaald. Het is echter raadzaam om bij patiënten die allopurinol krijgen een alternatief voor ampicilline of amoxicilline te gebruiken als dit beschikbaar is.

Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden) treedt bloeddyscrasie vaker op dan wanneer deze werkzame bestanddelen alleen worden toegediend.

Een regelmatige opvolging van het bloedbeeld is dan ook aanbevolen.

Cyclosporine

Meldingen wijzen erop dat de plasmaconcentratie van cyclosporine verhoogd kan zijn tijdens gelijktijdige behandeling met allopurinol.

Er moet rekening gehouden worden met een mogelijke versterkte cyclosporinetoxiciteit als de geneesmiddelen samen worden toegediend.

Didanosine

Bij gezonde vrijwilligers en hiv-patiënten die didanosine krijgen, waren de plasmawaarden voor de C_{max} en AUC van didanosine ongeveer verdubbeld bij gelijktijdige behandeling met allopurinol (300 mg per dag), zonder effect op de terminale halfwaardetijd. Daarom kan het nodig zijn om de dosis van didanosine te verlagen bij gelijktijdig gebruik met allopurinol.

Diuretica

Er werd een interactie gemeld tussen allopurinol en furosemide waardoor de waarden voor serumuraat en oxipurinol in het plasma verhogen.

Een hoger risico op overgevoeligheid werd gemeld wanneer allopurinol samen wordt gebruikt met diuretica, vooral thiaziden, en vooral bij nierfalen.

Remmers van angiotensineconverterend enzym (ACE-remmers)

Een hoger risico op overgevoeligheid werd gemeld wanneer allopurinol samen wordt gebruikt met ACE-remmers, vooral bij nierfalen.

Aluminiumhydroxide

Bij gelijktijdig gebruik met aluminiumhydroxide kan het effect van allopurinol getemperd zijn. Er moet tussen de inname van beide geneesmiddelen een interval van ten minste 3 uur aangehouden worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over de veiligheid van allopurinol voor de zwangerschap bij de mens, hoewel het al jarenlang alom wordt gebruikt, blijkbaar zonder kwalijke gevolgen. Reproductietoxiciteitsstudies bij dieren hebben een teratogeen effect gevonden in één enkele studie (zie rubriek 5.3).

Gebruik dit bij zwangerschap alleen wanneer er geen veiliger alternatief is en wanneer de aandoening zelf risico's inhoudt voor de moeder of het ongeboren kind.

Borstvoeding

Allopurinol en de metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de humane moedermelk. Concentraties van 1,4 mg/liter allopurinol en 53,7 mg/liter oxipurinol werden aangetoond in moedermelk van een vrouw die 300 mg/dag allopurinol gebruikte. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van allopurinol of de metabolieten op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Allopurinol is tijdens borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het effect van allopurinol op de vruchtbaarheid.

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

Allopurinol Eurogenerics heeft een matige invloed op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

Aangezien bijwerkingen zoals slaperigheid, duizeligheid en ataxie werden gemeld bij patiënten die allopurinol kregen, moeten de patiënten voorzichtig zijn voordat ze een voertuig besturen, machines gebruiken of deelnemen aan gevaarlijke activiteiten, tot ze er redelijk zeker van zijn dat allopurinol geen nadelige invloed heeft op hun prestaties.

4.8 Bijwerkingen

Voor dit geneesmiddel is er geen moderne klinische documentatie, die gebruikt kan worden als ondersteuning voor de bepaling van de frequentie van bijwerkingen. De bijwerkingen kunnen variëren in hun incidentie afhankelijk van de toegediende dosis en ook bij toediening in combinatie met andere therapeutische stoffen.

De frequentiecategorieën die toegeschreven worden aan de bijwerkingen hieronder zijn schattingen: voor de meeste reacties zijn er geen geschikte gegevens beschikbaar om de incidentie te berekenen. Bijwerkingen gemeld door geneesmiddelbewaking na het in de handel brengen werden beschouwd als zeldzaam of zeer zeldzaam. De volgende conventie wordt gebruikt voor de classificatie van de frequentie:

zeer vaak ($\geq 1/10$)

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

zeer zelden ($< 1/10.000$)

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

Bijwerkingen als gevolg van allopurinol komen zelden voor in de totale behandelde populatie en zijn meestal niet zeer ernstig van aard. De incidentie is hoger in de aanwezigheid van nier- en/of leverstoornissen.

Tabel 1 Samenvattende tabel van de bijwerkingen

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Ongewenste voorvallen
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Steenpuist.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose ¹ , granulocytose, aplastische anemie ¹ , trombocytopenie ¹ , leukopenie, leukocytose, eosinofilie, Pure Red Cel Aplasia (pernicieuze anemie).
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid ² .
	Zeer zelden	Angio-immunoblastisch T-cellymfoom ³ , anafylactische reactie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus, hyperlipidemie.
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma, verlamming, ataxie,

		pyrexie ⁸ .
Onderzoeken	Vaak	Verhoogde bloedwaarde voor schildklierstimulerend hormoon (TSH) ⁹ .

1. Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie, vooral bij personen met een verstoorde nier- en/of leverfunctie, wat de noodzaak van bijzondere zorg in deze patiëntengroep benadrukt.
2. Een vertraagde overgevoeligheidsstoornis in meerdere organen (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) met koorts, uitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, gewrichtspijn, leukopenie, eosinofilie, hepato-splenomegalie, abnormale leverfunctiewaarden en syndroom van verdwijnende galbuizen (vernietiging en verdwijning van de intrahepatische galbuizen) in uiteenlopende combinaties. Andere organen kunnen ook getroffen worden (bv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard en colon). Als deze reacties zich voordoen, kan het op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling nodig zijn om onmiddellijk en blijvend te stoppen met allopurinol.

Bij patiënten met overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mag de behandeling niet meer opnieuw gestart worden. Corticosteroiden kunnen helpen om overgevoeligheid in de huid te genezen. Wanneer veralgemeende overgevoeligheidsreacties zijn opgetreden, waren er gewoonlijk ook nier- en/of leveraandoeningen aanwezig, vooral wanneer de afloop fataal was.
3. Angio-immunoblastisch T-cellymfoom werd zeer zelden beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Deze lijkt omkeerbaar bij stopzetting van allopurinol.
4. In vroege klinische studies werden misselijkheid en braken gemeld. Latere verslagen wijzen erop dat deze reactie geen significant probleem is en vermeden kan worden door allopurinol na de maaltijden in te nemen.
5. Leverdisfunctie werd gemeld zonder duidelijke tekenen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.
6. Huidreacties kwamen het vaakst voor en kunnen op om het even welk ogenblik tijdens de behandeling optreden. Het gaat dan om jeuk, maculopapuleuze, soms schilferende, soms gekleurde en zelden exfoliatieve reacties zoals Stevens-Johnson-syndroom en syndroom van Lyell (SJS/TEN). De behandeling met allopurinol moet ONMIDDELLIJK stopgezet worden als zulke reacties optreden. Het hoogste risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, is er binnen de eerste weken van de behandeling. De beste resultaten in de behandeling van SJS en TEN worden gehaald bij vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdacht geneesmiddel. Na herstel van lichte reacties mag allopurinol desgewenst opnieuw met een lage dosis worden hervat (bv. 50 mg/dag) en deze wordt dan geleidelijk verhoogd. Het is aangetoond dat het allel HLA-B*5801 verband houdt met het risico om aan allopurinol gerelateerd overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN te krijgen. Het gebruik van genotypering als hulpmiddel voor screening om te helpen bij beslissingen over de behandeling met allopurinol is niet vastgesteld. Bij recurrente uitslag moet de behandeling met allopurinol permanent worden stopgezet omdat er ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8 Immuunsysteemaandoeningen). Aangezien SJS/TEN of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, mag de behandeling met allopurinol niet hervat worden omwille van de kans op een ernstige of zelfs dodelijke reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis voor de besluitname.
7. Angio-oedeem werd gemeld met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie op allopurinol.
8. Koorts werd gemeld met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie op allopurinol (zie rubriek 4.8 Immuunsysteemaandoeningen).
9. De verhoogde waarden voor thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante studies meldden geen weerslag op de concentratie van vrij T4 of vermelde TSH-concentraties die wezen op een 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 - www.fagg.be - Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.

Luxemburg:

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

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Inname tot 22,5 g allopurinol zonder nadelige effecten werd gemeld. Symptomen en tekenen waaronder misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid werden gemeld bij een patiënt die 20 g allopurinol had ingenomen. Herstel volgde na algemene ondersteunende maatregelen.

Beleid

Massale absorptie van allopurinol kan leiden tot een aanzienlijke inhibitie van de xanthine-oxidaseactiviteit. Dit zou geen kwalijke effecten hebben, tenzij bij gelijktijdige medicatie, vooral met 6-mercaptopurine en/of azathioprine. Adequate hydratatie voor een behoud van een optimale diurese bevordert de uitscheiding van allopurinol en de metabolieten. Zo nodig kan hemodialyse gebruikt worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antijichtpreparaten; Preparaten die de urinezuurproductie remmen, ATC-code: M04AA01

Werkingsmechanisme

Allopurinol is een xanthine-oxidaseremmer. Allopurinol en de voornaamste metaboliet oxipurinol verlagen de urinezuurspiegel in het plasma en de urine door inhibitie van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidatie katalyseert van hypoxanthine naar xanthine en xanthine naar urinezuur.

Farmacodynamische effecten

Naast de inhibitie van het purinekatabolisme bij sommige maar niet alle patiënten met hyperurikemie, wordt de purinebiosynthese *de novo* onderdrukt via feedbackinhibitie van het hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase. Overige metabolieten van allopurinol omvatten allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol is actief bij orale toediening en wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste maagdarmkanaal. In studies werd allopurinol 30-60 minuten na toediening van de dosis in het bloed gedetecteerd. Schattingen van de biobeschikbaarheid variëren van 67 % tot 90 %. De piekplasmaconcentratie van allopurinol treedt over het algemeen ongeveer 1,5 uur na orale toediening van allopurinol op, maar daalt snel en is nog nauwelijks detecteerbaar na 6 uur. De piekplasmaconcentratie van oxipurinol treedt over het algemeen 3-5 uur na orale toediening van allopurinol op en houdt dus veel langer aan.

Distributie

Allopurinol bindt in verwaarloosbare mate aan plasmaproteïnen en daarom worden variaties in eiwitbinding niet significant geacht voor de klaring. Het schijnbare distributievolume van allopurinol is ongeveer 1,6 liter/kg, wat wijst op een vrij verregaande opname door weefsels. De weefselconcentraties van allopurinol werden niet gemeld voor mensen, maar het is waarschijnlijk dat allopurinol en oxipurinol in de hoogste concentraties teruggevonden zullen worden in de lever en darmmucosa, waar de xanthine-oxidase activiteit hoog is.

Biotransformatie

De voornaamste metaboliet van allopurinol is oxipurinol. Overige metabolieten van allopurinol omvatten allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

Eliminatie

Ongeveer 20 % van het ingenomen allopurinol wordt uitgescheiden in de feces. Allopurinol wordt voornamelijk geëlimineerd door metabolische omzetting naar oxipurinol door xanthine-oxidase en aldehyde-oxidase, en minder dan 10 % van onveranderd allopurinol wordt in de urine uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 0,5 tot 1,5 uur.

Oxipurinol is een minder krachtige remmer van xanthine-oxidase dan allopurinol, maar de plasmahalfwaardetijd van oxipurinol is veel langer. De schattingen liggen tussen 13 en 30 uur bij de mens. Daarom blijft een doeltreffende inhibitie van xanthine-oxidase behouden over een periode van 24 uur met één enkele dagdosis van allopurinol. Patiënten met een normale nierfunctie zullen oxipurinol geleidelijk opstapelen tot er een evenwichtsconcentratie wordt bereikt voor oxipurinol in het plasma. Deze patiënten vertonen bij inname van 300 mg allopurinol per dag over het algemeen oxipurinolplasmaconcentraties van 5-10 mg/liter.

Oxipurinol wordt onveranderd uitgescheiden in de urine, maar heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het geresorbeerd wordt in de tubules.

De gemelde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd liggen tussen 13,6 uur en 29 uur. De grote discrepanties in deze waarden kunnen verklaard worden door variaties in studieopzet en/of creatinineklaring bij de patiënten.

Farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie

De klaring van allopurinol en oxipurinol is sterk verminderd bij patiënten met een slechte nierfunctie, wat leidt tot hogere plasmaconcentraties bij een chronische behandeling. Patiënten met nierklaringswaarden tussen 10 en 20 ml/min vertoonden oxipurinolplasmaconcentraties van ongeveer 30 mg/liter na een langdurige behandeling met 300 mg allopurinol per dag. Dit is ongeveer de concentratie die zou worden bereikt met doses van 600 mg/dag bij mensen met een normale nierfunctie. De allopurinoldosis moet daarom verlaagd worden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Farmacokinetiek bij oudere patiënten

Het is niet waarschijnlijk dat de kinetiek van allopurinol door andere oorzaken zou veranderen dan een achteruitgang van de nierfunctie (zie rubriek 5.2 Farmacokinetiek bij patiënten met nierinsufficiëntie).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniciteit

Uit cytogenetisch onderzoek blijkt dat allopurinol geen chromosoomafwijkingen induceert in humane bloedcellen *in vitro* bij concentraties tot 100 microgram/ml en *in vivo* bij doses tot 600 mg/dag over een gemiddelde periode van 40 maanden.

Allopurinol produceert geen nitrosoverbindingen *in vitro* en beïnvloedt de lymfocytentransformatie niet *in vitro*.

Gegevens uit biochemische en andere cytologische onderzoeken wijzen er sterk op dat allopurinol in geen enkel stadium van de celcyclus schadelijke effecten heeft op DNA en niet mutageen is.

Carcinogeen potentieel

Er is geen bewijs van carcinogeen potentieel gevonden bij muizen en ratten behandeld met allopurinol gedurende tot 2 jaar.

Teratogeniciteit

Eén studie bij muizen die intraperitoneale doses kregen van 50 of 100 mg/kg op dagen 10 of 13 van de dracht leverde foetale afwijkingen op, maar in een vergelijkbare studie bij ratten met 120 mg/kg op dag 12 van de dracht werden er geen afwijkingen waargenomen.

Uitgebreide studies met hoge orale doses allopurinol bij muizen tot 100 mg/kg/dag, bij ratten tot 200 mg/kg/dag en konijnen tot 150 mg/kg/dag tijdens dagen 8 tot 16 van de dracht produceerden geen teratogene effecten.

Een *in vitro* studie met foetale speekselklierkweken van muizen voor de detectie van embryotoxiciteit wees erop dat niet verwacht hoeft te worden dat allopurinol embryotoxisch zou zijn zonder ook toxisch voor de moeder te zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Maïszetmeel, voorverstijfseld

Lactose.monohydraat

Crospovidon

Povidon

Colloïdaal watervrij silica

Magnesiumstearaat

Aanvullend, voor Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten
zonnegeel FCF aluminiumlak (E110)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Allopurinol Eurogenerics 100 mg tabletten

PVC/alublister met een inhoud van 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

Allopurinol Eurogenerics 200 mg tabletten

PVC/alu-blister met een inhoud van 28, 30, 90 en 100 tabletten.

Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten
PVC/alublisters met 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
B-1020 Brussel

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

Allopurinol Eurogenerics 100 mg tabletten: BE665431
Allopurinol Eurogenerics 200 mg tabletten: BE665432
Allopurinol Eurogenerics 300 mg tabletten: BE665433

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10/12/2025
Datum van laatste verlenging: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: 10/2025

Goedkeuring datum: :12/2025