

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol Sandoz 100 mg, tabletten
Allopurinol Sandoz 300 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Allopurinol Sandoz 100 mg, tablet bevat 100 mg allopurinol.
Elke Allopurinol Sandoz 300 mg, tablet bevat 300 mg allopurinol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allopurinol Sandoz 100 mg: wit tot bijna witte, ronde biconvexe tablet met inkeping aan één zijde.

Allopurinol Sandoz 300 mg: wit tot bijna witte, ovale biconvexe tablet met breukgleuf.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Alle vormen van hyperurikemie die niet met een dieet onder controle te brengen zijn, inclusief secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong en bij klinische complicaties van hyperurikemische toestanden, in het bijzonder manifeste jicht, uraatnefropathie en voor het oplossen en de preventie van urinezuurkristallen (nierstenen)
- De behandeling van recidiverende, gemengde, calciumoxalaatkristallen bij gelijktijdige hyperurikemie, als vocht, dieet en vergelijkbare maatregelen hebben gefaald.

Kinderen en adolescenten

- Secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong
- Urinezuurnefropathie tijdens behandeling van leukemie
- Aangeboren enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan-syndroom (gedeeltelijke of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyl-transferasedeficiëntie) en adeninefosforibosyltransferasedeficiëntie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering moet worden ingesteld op geleide van het serumuraatgehalte en de concentratie van uraat/urinezuur in de urine. Indien andere klinische condities toepassing van Allopurinol Sandoz noodzakelijk maken, moet worden begonnen met een lage dosering (50 tot 100 mg per dag) om het risico van bijwerkingen te reduceren. Bij dihydroxyadeninenierstenen, recidiverende

samengestelde calciumoxalaatnierenstenen en bij de preventie van hyperuricemie bij patiënten, die in verband met maligniteiten met chemotherapie of bestraling worden behandeld, kan de dosering niet worden ingesteld op geleide van serumurinezuurspiegels en urinezuurspiegels in de urine.

Dosering voor volwassenen

De behandeling moet worden gestart in een lage dosering, bv. 100 mg/dag om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuraatrespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is (zie "Dosering bij verminderde nierfunctie"). Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen:

100-200 mg/dag bij lichte gevallen

300-600 mg/dag bij matig ernstige gevallen

700-900 mg/dag bij ernstige gevallen

Wanneer dosering op basis van het lichaamsgewicht wordt verlaagd, dient 2-10 mg/kg/dag te worden gegeven.

Pediatrische patiënten jonger dan 15 jaar

10-20 mg/kg/dag, tot een maximum van 400 mg/dag

Gebruik bij kinderen is zelden nodig, behalve bij maligniteiten (voornamelijk leukemie) en bij bepaalde enzymstoornissen, zoals het Lesch-Nyhan syndroom.

Dosering bij ouderen

Wegens het ontbreken van specifieke gegevens dient de laagste dosering, welke voldoende daling van de uraatspiegel geeft, te worden gebruikt. Zie ook rubriek 4.4 en "Dosering bij verminderde nierfunctie".

Dosering bij verminderde nierfunctie

Daar allopurinol en de metabolieten ervan door de nier worden uitgescheiden, kan nierinsufficiëntie leiden tot retentie van het middel en de metabolieten, met als gevolg een verlenging van de plasmahalfwaardetijd. Om de aanwezige risico's te verminderen, kan het nodig zijn de hoogte en de frequentie van de dosering te verlagen tot een maximale aanvangsdosis van 100 mg per dag en deze slechts te verhogen wanneer onvoldoende effect op de urinezuurspiegels wordt bereikt. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg per dag te geven, of enkelvoudige doses van 100 mg met tussenpozen van meer dan een dag te geven. Doseringsschema's op basis van creatinineklaring zijn van beperkte waarde door de onbetrouwbaarheid van lage klaringswaarden. Indien faciliteiten beschikbaar zijn om de concentratie van oxypurinol in plasma te bepalen, dient de dosis te worden aangepast teneinde een plasmaconcentratie van oxypurinol beneden 100 micromol/l (=15,2 microgram/ml) te handhaven.

Dosering bij verminderde leverfunctie

Bij patiënten met verminderde leverfunctie dienen verlaagde doses te worden toegepast, zie rubriek 4.4.

Dosering bij nierdialyse

Allopurinol en zijn metabolieten worden door nierdialyse verwijderd. Indien 2 tot 3 maal per week wordt gedialyseerd, zal men een alternatief doseringsschema moeten overwegen van 300-400 mg Allopurinol Sandoz onmiddellijk na iedere dialyse en geen tussentijdse toediening.

Dosering bij 2,8-dihydroxyadeninenierenstenen

Bij volwassen patiënten met 2,8-dihydroxyadeninestenen en een normale nierfunctie kan 300 mg per dag worden toegepast; voor kinderen wordt 10 mg/kg aanbevolen. In het geval van een verminderde nierfunctie dient de dosering te worden verlaagd; zie "Dosering bij verminderde nierfunctie".

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraatstofwisseling, zoals neoplasmata en het Lesch-Nyhan syndroom

Voordat men een cytotoxische therapie begint, wordt aangeraden de urinezuurspiegels in bloed en urine te bepalen. Als hyperuricemie en/of hyperuricosurie aanwezig zijn, is het wenselijk deze te normaliseren voordat de behandeling begint. Het is belangrijk zorg te dragen voor een optimale diurese en de urine te alkaliseren om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur te vergroten. De dosis allopurinol dient laag te worden gehouden.

Indien uraatnephropathie of andere pathologie de nierfunctie heeft belemmerd, dienen de doseringsadviezen zoals bij verminderde nierfunctie te worden gevolgd.

Door het volgen van deze adviezen kan de kans op xanthine- en/of oxypurinolafzettingen worden verkleind. Zie ook de rubrieken 4.8 en 4.5.

Doseringsfrequentie en toediening

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

4.3. Contra-indicaties

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nier- of leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- of niersufficiëntie dienen te worden verlaagd. Patiënten die wegens hypertensie of hartinsufficiëntie worden behandeld, bijvoorbeeld met diurectica of ACE-remmers, kunnen eventueel gelijktijdig een zekere mate van nierfunctiestoornis hebben en allopurinol dient met voorzichtigheid in deze groep te worden toegepast.

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica (inclusief thiazidediuretica) kan leiden tot een verhoogd risico op door allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de dosis allopurinol worden aangepast indien een verminderde nierfunctie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2)

Asymptomatische hyperurikemie

Asymptomatische hyperurikemie op zich wordt in het algemeen niet gezien als indicatie voor het gebruik van allopurinol. Aanpassing met vloeistof en dieet met correctie van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren.

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en SJS/TEN. Deze reacties zijn klinische diagnoses en de manier waarop ze zich klinisch presenteren blijft de basis voor de besluitvorming. Als zich op enig moment tijdens de behandeling dergelijke reacties voordoen, dient allopurinol onmiddellijk te worden gestaakt. Patiënten met het overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroiden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties.

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. Het voorkomen van het HLA-B*5801-allel 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.

Acute jichtaanvallen

Een behandeling met allopurinol dient niet te worden gestart voordat een acute jichtaanval volledig voorbij is, aangezien dit nieuwe aanvallen zou kunnen uitlokken. In het begin van de behandeling met allopurinol kan, evenals bij uricosurica, een acute aanval van jicht worden uitgelokt. Het is derhalve raadzaam om gedurende tenminste een maand een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe te geven. Men dient de literatuur te raadplegen om details te achterhalen over geschikte dosering, voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen. Wanneer zich een acute aanval ontwikkelt bij patiënten die allopurinol gebruiken, dient de behandeling met een ongewijzigde dosering te worden voortgezet terwijl de acute aanval wordt behandeld met een geschikt anti-inflammatoir middel.

Xanthine-neerslag

Bij omstandigheden waarin de uraatvorming zeer sterk is toegenomen (bijvoorbeeld bij maligniteiten en hun behandeling, Lesch-Nyhan syndroom), kan de absolute xanthineconcentratie in urine, in zeldzame gevallen, stijgen tot een peil, waarbij neerslag in de urinewegen kan optreden. Dit risico kan verminderd worden door te zorgen voor een maximale diurese.

Invloed op urinezuurstenen

Adequate behandeling met allopurinol leidt tot het oplossen van grote urinezuurstenen in het nierbekken. De resulterende afname in grootte van de steen, kan leiden tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

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

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine

6-Mercaptopurine en azathioprine worden geïnactiveerd door de werking van xanthine-oxydase. Dit betekent dat remming van xanthine-oxydase de werking van deze middelen zal verlengen. Daarom zal, indien 6-mercaptopurine of azathioprine oraal wordt gegeven in combinatie met Allopurinol Sandoz, slechts één vierde van de gebruikelijke dosis van 6-mercaptopurine of azathioprine moeten worden toegediend.

Vidarabine (adenine-arabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van vidarabine toeneemt in aanwezigheid van allopurinol. Wanneer deze stoffen gelijktijdig worden gebruikt, is extra bewaking noodzakelijk om versterking van toxische effecten te herkennen.

Salicylaten en uricosurica

Oxypurinol, de belangrijkste metaboliet van allopurinol en eveneens therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als urinezuur. Geneesmiddelen, die uricosurie veroorzaken (bijvoorbeeld probenecide, grote doses salicylaten), kunnen daarom ook de excretie van oxypurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

Chloorpropamide

Als allopurinol gelijktijdig met chloorpropamide wordt gegeven bij een slechte nierfunctie, bestaat er een verhoogd risico van verlengde hypoglycemische activiteit omdat allopurinol en chloorpropamide concurreren voor excretie via de renale tubuli.

Coumarine-anticoagulantia

Er zijn zeldzame meldingen van een verhoogd effect van warfarine en andere coumarineanticoagulantia wanneer deze tegelijkertijd met allopurinol worden toegediend. Daarom moeten alle patiënten die anticoagulantia gebruiken, zorgvuldig gecontroleerd worden.

Fenytoïne

Allopurinol kan de oxydatie van fenytoïne in de lever remmen, maar de klinische betekenis hiervan is niet vastgesteld.

Theofylline

Remming van het metabolisme van theofylline is gemeld. Het mechanisme van de interactie kan verklaard worden doordat xanthine-oxidase betrokken is bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. Bij patiënten die een allopurinoltherapie beginnen of die de dosering verhogen, dienen de theofyllinespiegels gecontroleerd te worden.

Ampicilline en amoxicilline

Een verhoging van de frequentie van het optreden van rash is gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol kregen toegediend, in vergelijking met patiënten die beide middelen niet kregen. De oorzaak van het gemelde verband is niet vastgesteld. Het wordt echter aanbevolen dat bij patiënten die allopurinol gebruiken, indien mogelijk, een alternatief voor ampicilline of amoxicilline wordt gebruikt.

Ciclosporine

Er zijn meldingen dat de plasmaconcentratie van ciclosporine verhoogd kan zijn bij gelijkmatige toediening van allopurinol. Als deze middelen samen worden toegediend, dient met de mogelijkheid van versterkte toxiciteit van ciclosporine rekening te worden gehouden.

Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

Didanosine

Bij gezonde vrijwilligers en HIV-patiënten die didanosine kregen toegediend, werden de plasmadidanosine-C_{max}- en AUC-waarden ongeveer verdubbeld bij gelijktijdige behandeling met allopurinol (300 mg per dag) zonder de eliminatiehalfwaardetijd te beïnvloeden. De gelijktijdige toediening van deze 2 geneesmiddelen wordt doorgaans niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, zou een dosisverlaging van didanosine nodig kunnen zijn en de patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden.

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.

Diuretica

Gelijktijdige toediening van allopurinol en furosemide kan leiden tot verhoogde serum uraat en plasma oxipurinol concentraties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de dosis allopurinol worden aangepast op basis van de resultaten van de nierfunctietest en de klinische progressie van de patiënt (zie rubriek 4.2)

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica (inclusief thiazidediuretica) kan leiden tot een verhoogd risico op door allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de

dosis allopurinol worden aangepast indien een verminderde nierfunctie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2)

Angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Bij gelijktijdige toediening van allopurinol en captopril kan het risico op huidreacties verhoogd zijn, met name in gevallen van chronisch nierfalen. Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dit middel dient uitsluitend te worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer een veiliger alternatief niet voorhanden is en de aandoening zelf een risico met zich meebrengt voor de moeder of het ongeboren kind. Reproductie-toxiciteitsonderzoeken bij dieren tonen tegenstrijdige resultaten (zie rubriek 5.3).

Gebruikt tijdens de zwangerschap alleen wanneer er geen veiliger alternatief voorhanden is en wanneer de ziekte op zichzelf risico's voor de moeder en het ongeboren kind inhoudt.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metabool oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Concentraties van 1,4 mg/l allopurinol en oxipurinol van 53,7 mg/l zijn gevonden in de moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag kreeg. Effecten op de zuigeling zijn niet waargenomen. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Er zijn bijwerkingen gemeld zoals vertigo, slaperigheid en ataxie bij patiënten die allopurinol kregen. Patiënten dienen daarom voorzichtigheid te betrachten voordat ze gaan autorijden, machines gaan gebruiken of gaan deelnemen aan gevaarlijke activiteiten totdat ze er zeker van zijn dat allopurinol geen nadelige uitwerking heeft op hun functioneren.

4.8. Bijwerkingen

Voor dit geneesmiddel zijn geen moderne klinische gegevens beschikbaar die gebruikt kunnen worden bij het bepalen van de frequentie van bijwerkingen. Afhankelijk van de ontvangen dosis en ook indien toegediend in combinatie met andere therapeutische middelen, kunnen bijwerkingen variëren in hun incidentie.

De frequentie voor de hieronder genoemde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste bijwerkingen zijn namelijk geen goede gegevens beschikbaar om het vóórkomen ervan te berekenen. Bijwerkingen, welke gemeld zijn tijdens de zogenaamde "postmarketing surveillance", zijn ingedeeld in de categorieën "zelden" of "zeer zelden". Bijwerkingen kunnen variëren in hun vóórkomen afhankelijk van de gebruikte dosering en van gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen.

De volgende indeling is gebruikt voor de classificatie van de frequenties:

Zeer vaak $\geq 1/10$
 Vaak $\geq 1/100, < 1/10$
 Soms $\geq 1/1000, < 1/100$
 Zelden $\geq 1/10.000, < 1/1000$
 Zeer zelden $\leq 1/10.000$
 Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen, veroorzaakt door allopurinol, zijn gewoonlijk zeldzaam en meestal van lichte aard. De incidentie van bijwerkingen is hoger in de aanwezigheid van nier- en/of leverfunctiestoornissen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Orgaansysteemklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Furunculosis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose ¹ Aplastische anemie ¹ Trombocytopenie ¹ Granulocytose Leukopenie Leukocytose Eosinofilie Zuivere erythrocytaire aplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheidsreacties ²
	Zeer zelden	Angio-immunoblastische T-cel lymfoom ³ Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus Hyperlipemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma Paralyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Gezichtsvermogen afgenomen Maculopatie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo

Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Misselijkheid ⁴ Braken ⁴ Diarree
	Zeer zelden	Hematemesis Steatorrhoea Stomatitis Veranderende stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Abnormale leverfunctietesten ⁵
	Zelden	Hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis) ⁵
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse ⁶
	Zeer zelden	Angio-oedeem ⁷ Toxicodermie Alopecia Haarkleurveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- en	Zeer zelden	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urolithiase
	Zeer zelden	Haematurie Uremie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvruchtbaarheid bij de man Erectiele disfunctie Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Pyrexie ⁸
Onderzoeken	Vaak	Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ⁹

1. Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.
2. Een vertraagde overgevoelighedsstoornis die meerdere organen treft (bekend onder de naam overgevoelighedsyndroom of DRESS) en waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bile duct-syndroom (destructie en verdwijning van de intrahepatische galafvoerwegen) in verschillende combinaties voorkomen. Andere organen kunnen ook worden aangetast (bijvoorbeeld de lever, longen, nieren, pancreas, en dikke darm). Indien dergelijke reacties optreden, moet – ongeacht in welke fase van de behandeling allopurinol ONMIDDELIJK en PERMANENT gestopt te worden.

- Corticosteroïden kunnen helpen bij het te boven komen van huidreacties door overgevoelig. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal nier- en/of leverfunctiestoornissen aanwezig. Dit is met name het geval bij fatale afloop.
3. Zeer zelden is angio-immunoblastaire T-cellymfoom beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Het blijkt reversibel te zijn na het staken van allopurinol.
 4. In vroege klinische studies zijn misselijkheid en braken gemeld. Om de gastro-intestinale verdraagbaarheid van allopurinol te verhogen, dient het na de maaltijd te worden ingenomen.
 5. Leverfunctiestoornissen is gerapporteerd, zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.
 6. Huidreacties zijn de meest voorkomende reacties en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritisch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS / TEN). De toediening van allopurinol moet *onmiddellijk* worden gestaakt bij elke patiënt die symptomen van een SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties ontwikkelt. Het hoogste risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, ligt binnen de eerste weken van de behandeling. De beste aanpak van dergelijke reacties is een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdachte geneesmiddel. Als de behandeling met allopurinol is stopgezet vanwege milde huidreacties (d.w.z. geen tekenen of symptomen van SJS/TEN, of een andere ernstige overgevoeligheidsreactie), kan, indien gewenst, opnieuw met allopurinol in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag) gestart worden waarna de dosis geleidelijk wordt opgevoerd (zie rubriek 4.2.). 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 bruikbaarheid van genotypering als screeningsinstrument voor het nemen van beslissingen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Als de oorspronkelijke symptomen terugkomen, moet *permanent* met allopurinol gestopt worden aangezien ernstiger overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8 *'Immuunsysteemaandoeningen'*). Als SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, introduceer allopurinol dan NIET opnieuw in verband met het potentieel voor een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis voor de besluitvorming.
 7. Er zijn meldingen dat angio-oedeem optreedt met en zonder symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie.
 8. Koorts komt voor met en zonder tekenen en symptomen van meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie rubriek 4.8 *immuunsysteemaandoeningen*).
 9. Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Symptomen en tekenen

Er zijn meldingen van inname van allopurinol tot 22,5 g zonder nadelige effecten. Symptomen die gerapporteerd zijn bij een patiënt die 20 g allopurinol had ingenomen, bestaan uit misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid. Na algehele ondersteunende maatregelen trad herstel op.

Behandeling

Massale absorptie van allopurinol kan leiden tot aanzienlijke remming van de activiteit van xanthine-oxidase, hetgeen geen nadelige effecten heeft, tenzij dit invloed heeft op andere, gelijktijdige toegepaste medicatie, in het bijzonder 6-mercaptopurine en/of azathioprine. Adequate hydratatie om zo een maximale diuresis te handhaven, bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten.

Indien nodig kan dialyse worden toegepast. Dit is alleen zinvol indien overdosering direct wordt vastgesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antijichtmiddelen, urinezuurproductieremmende middelen, ATC-code: M04AA01.

Allopurinol is een xanthine-oxidaseremmer. Allopurinol en zijn belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert. In aanvulling op de remming van het purinekatabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperurikemie, de de-novo purinebiosynthese onderdrukt door een feedback-remming van hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol is werkzaam na orale toediening en het wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste maagdarmkanaal. In studies is 30-60 minuten na toediening allopurinol in het bloed aangetoond. Schattingen van de biologische beschikbaarheid lopen uiteen van 67% tot 90%.

Allopurinolpiekplasmaconcentraties treden doorgaans ongeveer 1,5 uur op na orale toediening van allopurinol, maar nemen snel af en zijn nauwelijks nog te bepalen na 6 uur. Piekconcentraties van oxipurinol treden doorgaans op na 3-5 uur na orale toediening van allopurinol en deze houden langer aan.

Distributie

Allopurinol wordt in verwaarloosbare mate gebonden aan plasma-eiwitten en veranderingen in de eiwitbinding zullen derhalve geen significante invloed op de klaring hebben. Het schijnbare verdelingsvolume van allopurinol is ongeveer 1,6 l/kg, hetgeen wijst op een relatief uitgebreide

opname in de weefsels. Weefselconcentraties van allopurinol zijn niet gerapporteerd bij mensen, maar het is waarschijnlijk dat allopurinol en oxipurinol in de hoogste concentraties aanwezig zullen zijn in de lever en darmmucosa waar de xanthine-oxidase werking hoog is.

Biotransformatie

De belangrijkste metabooliet van allopurinol is oxipurinol. Andere metaboolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

Eliminatie

Ongeveer 20% van de ingenomen allopurinoldosis wordt binnen 48-72 uur via de feces uitgescheiden. Eliminatie van allopurinol geschiedt voornamelijk door metabole omzetting naar oxipurinol door xanthine-oxidase en aldehyde-oxidase. Minder dan 10% van het onveranderde geneesmiddel wordt via de urine uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 0,5-1,5 uur.

Oxipurinol is een minder krachtige remmer van xanthine-oxidase dan allopurinol, maar de plasmahalfwaardetijd van oxipurinol is veel langer. Schattingen bij de mens lopen uiteen van 13 tot 30 uur. Daarom kan met een enkele dagelijkse dosis allopurinol effectieve remming van xanthineoxidase gedurende 24 uur bereikt worden. Patiënten met een normale nierfunctie zullen geleidelijk oxipurinol accumuleren totdat een steady-state plasmaconcentratie hiervan bereikt is. Dergelijke patiënten die 300 mg allopurinol per dag innemen, zullen doorgaans oxipurinolplasmaspiegels hebben van 5-10 mg/l.

Oxipurinol wordt onveranderd via de urine geëlimineerd, maar het heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het tubulaire reabsorptie ondergaat. Gerapporteerde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren 13 tot 30 uur. De grote discrepanties in deze waarden kunnen toegeschreven worden aan variaties in studiedesign en/of creatinineklaring bij deze patiënten.

Speciale patiëntenpopulaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

De klaring van allopurinol en oxipurinol is in aanzienlijke mate verminderd bij patiënten met een slechte nierfunctie, wat resulteert in hogere plasmaspiegels bij chronische behandeling. Bij patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaringwaarden tussen 10 en 20 ml/min) werden oxipurinolconcentraties van ongeveer 30 mg/l gevonden na langdurige behandeling met 300 mg Allopurinol per dag. Dit is ongeveer de concentratie die zou worden verkregen met doses van 600 mg/dag bij personen met een normale nierfunctie. Een verlaging van de dosis Allopurinol is derhalve noodzakelijk bij patiënten met nierfunctiesufficiëntie.

Farmacokinetiek bij oudere personen.

Het is niet waarschijnlijk dat de farmacokinetiek van dit middel anders is, behalve dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (Zie rubriek 5.2 "Patiënten met een nierfunctiestoornis).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Carcinogenese, mutagenese

Cytogenetische studies tonen aan dat allopurinol geen chromosoomafwijkingen in menselijke bloedcellen *in vitro* induceert in concentraties tot 100 microgram/ml en *in vivo* in doseringen tot 600 mg/dag voor een gemiddelde duur van 40 maanden.

Allopurinol produceert geen nitrosoverbindingen *in vitro* of beïnvloedt de lymfocyt transformatie *in vitro*.

Bewijs uit biochemische en andere cytologische onderzoeken suggereert sterk dat allopurinol geen gevaarlijke gevolgen voor DNA in enig stadium van de celcyclus heeft en niet mutageen is.

Er is geen bewijs van kankerverwekkendheid gevonden bij muizen en ratten die behandeld werden met allopurinol gedurende maximaal 2 jaar.

Teratogeniteit

Eén studie bij muizen die intraperitoneale doses kregen toegediend van 50 of 100 mg/kg op dag 10 of 13 van de zwangerschap resulteerde in foetale afwijkingen. Een vergelijkbare studie bij ratten die 120 mg/kg op dag 12 van de zwangerschap kregen toegediend, liet echter geen afwijkingen zien. Uitgebreide studies met hoge allopurinoldoses bij muizen tot 100 mg/kg/dag, bij ratten tot 200 mg/kg/dag en bij konijnen tot 150 mg/kg/dag op dag 8 tot 16 van de zwangerschap lieten geen teratogene effecten zien.

Verdere preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carconogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Cellulose (E 460)
Povidon
Macrogol 4000
Crospovidon
Talk
Magnesiumstearaat (E470b)
Microkristallijne cellulose (E 460).

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Allopurinol Sandoz 100 mg: flacons a 50, 250 of 500 tabletten.
30 en 50 stuks in PVC/Alu blister.

Allopurinol Sandoz 300 mg: flacons a 50, 250 of 500 tabletten.
30 en 50 stuks in PVC/Alu blister.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 06846, Allopurinol Sandoz 100 mg, tabletten
RVG 07210, Allopurinol Sandoz 300 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
Allopurinol Sandoz 100mg, tabletten: 21 augustus 1974
Allopurinol Sandoz 300 mg, tabletten: 25 augustus 1976

Datum van laatste hernieuwing:
Allopurinol Sandoz 100 mg, tabletten: 21 augustus 2014
Allopurinol Sandoz 300 mg, tabletten: 25 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 en 4.8: 28 december 2021.