

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

Allopurinol Sandoz is bestemd om de vorming van uraat/urinezuur te verminderen onder omstandigheden waarin neerslagvorming van uraat/urinezuur reeds is opgetreden (bijvoorbeeld artitis urica, tophi, nefrolithiasis) of een voorspelbaar klinisch risico is (bijvoorbeeld behandeling van maligniteiten die eventueel kan leiden tot een acute uraatnefropathie).

De belangrijke klinisch manifeste uitingen van uraatneerslag zijn idiopatische jicht, acute nierfunctiestoornis ten gevolge van afzetting van kristallen of steenvorming.

Allopurinol Sandoz wordt ook gebruikt als ondersteunende behandeling om urinezuurspiegels te verlagen bij:

- neoplastische ziekten, speciaal bij bloeddyscrasieën, waarbij hoge urinezuurspiegels óf spontaan óf door de cytotoxische behandeling ontstaan.
- bepaalde enzymstoornissen, welke kunnen leiden tot overproductie van uraat en waarbij betrokken zijn:
 - hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferase, zoals in het syndroom van Lesch-Nyhan
 - glucose-6-fosfatase, zoals bij de ziekte van Von Gierke
 - fosforibosylpyrofosfaatsynthetase

Allopurinol Sandoz is bestemd voor toepassing bij 2,8 - dihydroxyadenine (2,8-DHA) nierstenen ten gevolge van deficiënte activiteit van adeninesfosforibosyltransferase.

Allopurinol Sandoz is bestemd voor toepassing bij recidiverende samengestelde calciumoxalaatnierstenen in de aanwezigheid van hyperuricosurie, wanneer maatregelen op het gebied van vloeistofinname, dieet en dergelijke alleen onvoldoende zijn gebleken.

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 calciumoxalaatnierstenen 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 dient te worden begonnen met een lage dosering, bijv. 100 mg/dag teneinde het risico op bijwerkingen te verminderen en deze dient uitsluitend te worden verhoogd indien de respons van de serum-uraatspiegel onvoldoende is. Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht bij een slechte nierfunctie (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-dihydroxyadeninenierstenen

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

Behalve in het geval van intolerantie, lijken er geen specifieke contra-indicaties verbonden te zijn aan het gebruik van Allopurinol Sandoz. Bij ernstige nier- of leverziekten moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen. Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In het geval van het optreden van ernstige bijwerkingen dient de toediening van allopurinol permanent te worden gestaakt (zie rubriek 4.8).

In het geval van ernstige lever- of nierfunctiestoornis dient verlaging van de dosering te worden overwogen zie rubriek 4.2 "Dosering bij verminderde nier-, of leverfunctie". Bij patiënten met leverfunctiestoornissen worden periodieke controle van de leverfunctie gedurende de eerste tijd van de behandeling aanbevolen. 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.

Asymptomatische hyperuricemie op zich is geen indicatie voor het gebruik van allopurinol. Aanpassing met vloeistof en dieet met correctie van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren. Voorzichtigheid dient vooral te worden betracht indien de nierfunctie slecht is (zie rubriek 4.2 onder "Dosering bij verminderde nierfunctie"). Allopurinol Sandoz moet onmiddellijk en blijvend worden gestaakt bij de eerste tekenen van intolerantie.

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. Corticosteroïden 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. De bruikbaarheid van genotypering als screeninginstrument voor het nemen van beslissingen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld.

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

Acute jichtaanvallen bij het instellen op Allopurinol Sandoz: vrijmaking van de uraatdepots kan leiden tot een exacerbatie van acute jichtaanvallen. Indien men dus een Allopurinol Sandoz therapie instelt, wordt aanbevolen om ten minste gedurende een maand colchicine (0,5 mg 3x daags) of een ander anti-inflammatoir middel, dat effectief is bij de behandeling van acute jichtaanvallen, daaraan toe te voegen, zoals dit ook geldt voor uricosurica.

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

Onder omstandigheden waarin de uraathoeveelheid in het lichaam zeer sterk gestegen is (bijvoorbeeld bij maligniteiten en het Lesch-Nyhan syndroom), gaat de reductie van de urinezuurvorming gepaard met een relatieve stijging van de xanthine-en hypoxanthinespiegels. Onder deze omstandigheden kan, in zeldzame gevallen, de absolute concentratie van xanthine 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 uraatstenen

Als grote uraatstenen in het nierbekken aanwezig zijn, kan allopurinoltherapie leiden tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

Schildklierandoeningen

Verhoogde TSH-waarden (>5,5 µE/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 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 (adeninearabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van adeninearabinoside toeneemt in de aanwezigheid van allopurinol. Wanneer deze stoffen gelijktijdig worden gebruikt, dient men bedacht te zijn op versterking van mogelijke toxische effecten.

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 de nierfunctie slecht is, kan het risico van verlengde hypoglycemische activiteit van chloorpropamide verhoogd zijn, indien gelijktijdig allopurinol wordt gegeven.

Coumarine-anticoagulantia: er bestaat geen bewijs dat een interactie tussen allopurinol en coumarines, die men heeft waargenomen onder experimentele omstandigheden, enige klinische betekenis heeft. Bij alle patiënten, die anticoagulantia gebruiken, dient men echter de geëigende antistollingscontroles uit te voeren.

Fenytoïne: allopurinol kan de oxydatie van fenytoïne in de lever remmen, doch de klinische betekenis hiervan is niet vastgesteld.

Theofylline: er zijn aanwijzingen dat de plasmaklaring van theofylline significant daalt en dat de halfwaardetijd significant wordt verlengd bij gecombineerde behandeling met 300 mg allopurinol 2 maal daags. Bij gelijktijdig gebruik van theofylline en 600 mg allopurinol per dag is het aan te bevelen de serumspiegel van theofylline te controleren en eventueel de dosering van theofylline aan te passen.

Ampicilline en amoxicilline. Een verhoging van de frequentie van het optreden van rash is gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol ontvingen, in vergelijking met hen die niet beide middelen ontvingen. De oorzaak van het gemelde verband is niet vast gelegd. Het wordt echter aanbevolen dat bij patiënten die allopurinol gebruiken een alternatief voor ampicilline of amoxicilline wordt gekozen.

Cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, mustine. Een versterkte beenmergdepressie door cyclofosfamide en andere cytotoxische middelen in aanwezigheid van allopurinol is een enkele keer gemeld bij patiënten die neoplastische aandoeningen anders dan leukemie. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat de toxische reactie op deze middelen door allopurinol wordt versterkt.

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

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.

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.

Overig. Bij het gelijktijdig gebruik van allopurinol dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van de volgende interacties: middelen, die de urine zuur maken, zoals ammoniumchloride, ascorbinezuur en K- of Na-fosfaat, kunnen het risico van door allopurinol geïnduceerde xanthinestenen vergroten. Alcohol en diuretica kunnen serumurinezuurconcentraties doen toenemen.

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.

Over het gebruik van Allopurinol Sandoz tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij oraal gebruik bij dierproeven. In één van de twee studies met hoge intraperitoneale doses bij muizen werd allopurinol in verband gebracht met foetale anomalieën. Men dient Allopurinol Sandoz tijdens de zwangerschap niet te gebruiken, anders dan na overleg met de arts. Indien het middel regelmatig wordt gebruikt, dient bij zwangerschap onmiddellijk contact met de arts te worden opgenomen.

Borstvoeding

Allopurinol en oxipurinol worden in de moedermelk aangetroffen. Concentraties van ongeveer 1mg/l en oxipurinol van ongeveer 50 mg/l zijn gevonden in de moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag kreeg. Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Hoewel er geen meldingen bekend zijn over enige beïnvloeding van de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken bij patiënten die allopurinol gebruiken, dient men bij deze bezigheden rekening te houden met de mogelijkheid van duizeligheid, slaperigheid en minder goed zien. Deze bijwerkingen zijn zeer incidenteel gemeld, maar een duidelijk oorzaak-gevolg verband met allopurinol is niet vastgesteld.

4.8. Bijwerkingen

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 zelden $\geq 1/10$

Vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$

Soms $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Zelden $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$

Zeer zelden $\leq 1/10.000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

Bijwerkingen, veroorzaakt door allopurinol, zijn gewoonlijk zeldzaam en meestal van lichte aard. Het vóórkomen is hoger indien er nier- en/of leverziekten aanwezig zijn.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden Furunculosis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden Agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie. Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms Overgevoeligheidsreacties

Zelden Ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief huidreacties geassocieerd met vervelling, koorts, lymfadenopathie, artralgie en/of eosinofilie, inclusief het Stevens-Johnsonsyndroom en toxische epidermale necrolyse treden zelden op (zie 'Huid- en onderhuidaandoeningen'). Een vertraagde overgevoeligheidsstoornis die meerdere organen treft (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) en waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en vanishing bile duct syndrome (destructie en verlies van de intrahepatische galgangen) in verschillende combinaties voorkomen. Ook andere organen kunnen worden aangetast (bijvoorbeeld de lever, de longen, de nieren, de pancreas, het myocard en het colon). Als dergelijke reacties optreden (dat kan op elk moment tijdens de behandeling) dan dient Allopurinol Sandoz onmiddellijk en permanent te worden gestaakt. Met allupurinol gebruik in verband gebracht vasculitis en weefselreacties kunnen zich op verschillende wijzen uiten, zoals in hepatitis en verminderde nierfunctie en hoogst zelden in epilepsie.

Bij opgetreden gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties was meestal sprake van een nier- en/of leverstoornis, vooral wanneer de afloop fataal was.

Zeer zelden is acute anafylactische shock gerapporteerd.

Indien dergelijk reacties zich voordoen, dan kan dit zich voordoen op ieder tijdstip van de behandeling. In dat geval dient de behandeling met allopurinol ONMIDDELIJK en PERMANENT gestopt te worden.

Corticosteroïden kunnen helpen om gevoeligheidsreacties van de huid te overwinnen. In de gevallen waarbij gegeneraliseerde overgevoeligheid is gezien, vooral bij die met een fatale afloop, waren gewoonlijk nier- en /of leverziekten aanwezig.

Zeer zelden Angio-immunoblastaire lymfadenopathie. Biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie heeft zeer zelden een angio-immunoblastaire lymfadenopathie aangetoond. Deze blijkt na het stoppen van allopurinol omkeerbaar te zijn.
Anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden Diabetes mellitus, hyperlipemie

Psychische stoornissen

Zeer zelden Depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden Coma, paralyse, ataxie, neuropathie, paresthesiën, slaperigheid, hoofdpijn, smaaksensaties.

Oogaandoeningen

Zeer zelden Cataract, visusklachten, maculaveranderingen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden Duizeligheid

Hartaandoeningen

Zeer zelden Angina, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden Hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms Misselijkheid, braken
Zeer zelden recidiverende hematemesis, steatorrhoë, stomatitis, veranderende stoelgang

In vroege studies zijn misselijkheid en braken gerapporteerd. Recente rapporten veronderstellen dat deze reactie geen belangrijk probleem is en vermeden kan worden door Allopurinol Sandoz na de maaltijd in te nemen.

Lever- en galaandoeningen

Soms Asymptomatische verhogingen van leverfunctietesten.
Zelden Hepatitis (inclusief hepatische necrose en granulomateuze hepatitis)

Leverfunctiestoornissen zijn gerapporteerd, zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak Uitslag
Zeer zelden Dermatitis medicamentosa (fixed drug eruption), alopecia, haarverkleuring. Deze huid-aandoeningen zijn de meeste voorkomende reacties en zij kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritisch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn. De toepassing van Allopurinol Sandoz moet dan ONMIDDELIJK worden gestaakt. Na herstel van milde reacties kan Allopurinol Sandoz, indien gewenst, weer worden gebruikt in kleine doses (bijvoorbeeld 50mg/dag) waarna deze geleidelijk wordt opgevoerd. Indien de uitslag terugkeert, moet men PERMANENT met Allopurinol Sandoz stoppen (zie immuunsysteemaandoeningen).

Angio-oedeem komt voor met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden Haematurie, uremie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden Mannelijke onvruchtbaarheid, erectiele dysfunctie, gynaecomastie

Onderzoeken

Vaak thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd*
*Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer zelden Oedeem, algemene malaise, asthenie

Koorts komt voor met en zonder tekenen en symptomen van meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie immuunsysteemaandoeningen).

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

Abusievelijke of opzettelijke inname van hoeveelheden tot 5 g allopurinol, zeer zelden 20 g, is gemeld. Symptomen omvatten misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid. Herstel volgde na algemene ondersteunende maatregelen.

Massale absorptie van allopurinol kan leiden tot aanzienlijke remming van de activiteit van xanthine-oxydase, hetgeen geen nadelige effecten heeft, tenzij 6-mercaptopurine of azathioprine gelijktijdig wordt gegeven. In dat geval moet het risico van een gestegen activiteit van deze middelen worden onderkend.

Na ingestie van een grote hoeveelheid tabletten kan men, na de patiënt te laten braken of de maag te spoelen, actieve kool en natriumsulfaat toedienen.

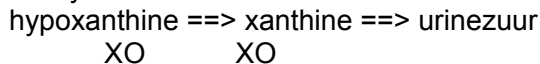
Een maximale diurese bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Dialyse kan, indien nodig, worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiichtmiddelen, urinezuurproductieremmende middelen, ATC-code: M04A A01.

Allopurinol remt het xanthine-oxydase (XO), het enzym, dat de volgende reacties katalyseert:



Allopurinol en de belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidaties van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert. In aanvulling op de remming van het purine katabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperuricemie de de-novo purine biosynthese verminderd door een feed-back remming van hypoxanthineguaninesyltransferase.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol wordt snel geabsorbeerd (circa 80%) en gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metaboliet is oxypurinol, dat op zich ook een remmer van xanthine-oxydase is. De maximale plasmaspiegels van allopurinol en oxypurinol worden binnen respectievelijk 2 en 5 uren bereikt. De maximale plasmaspiegels zijn respectievelijk 3 tot 6,5 microgram/ml na een eenmalige dosis van 300 mg allopurinol bij patiënten met een normale nierfunctie. Na herhaalde toediening van 300 mg allopurinol per dag zijn de maximale plasmaspiegels van oxypurinol gemiddeld 10 microgram/ml. Allopurinol wordt met verwaarloosbare mate verbonden aan plasma-eiwitten en veranderingen in de eiwitbinding zullen derhalve geen relevante invloed op de klaring hebben.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume is ongeveer 1,6 l/kg en dit wijst op een relatief grote opname in de weefsels.

Eliminatie

Allopurinol en zijn metabolieten worden voornamelijk door de nier uitgescheiden. Van de hoeveelheid, die in de urine wordt uitgescheiden bij toepassing van de gebruikelijke therapeutische doses (300-400 mg/dag), is ongeveer 6-12% onveranderd allopurinol. Oxipurinol wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

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 (creatinineklaring tussen 10 en 20 ml/min) werden oxipurinol concentraties 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 een verminderde nierfunctie.

Farmacokinetiek bij oudere personen.

Het is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van dit middel anders is, behalve dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (Zie "Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie").

Een ongeveer evengrote hoeveelheid wordt uitgescheiden als allopurinol-I-ribonucleoside. Ongeveer 3% wordt uitgescheiden als allopurinol-7-ribonucleoside. Ongeveer 20% van de dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Oxypurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van meer dan 18 uur. Zodoende kan therapeutisch effect worden bereikt met een eenmalige dagelijkse dosis van Allopurinol Sandoz.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzondere gegevens.

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 4.8: 31 december 2018