

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 05 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol 100 mg PCH, tabletten
Allopurinol 300 mg PCH, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof(fen) met bekend effect

100 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 57 mg lactose.
300 mg: Elke tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 171 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

100 mg: witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan een zijde "4K1 4K1" erin gedrukt en een breukstreep aan beide kanten.

De breukstreep is alleen bedoeld om de tablet te breken zodat het slikken makkelijker gaat en niet om de de tablet in gelijke doses te verdelen.

300 mg: witte, ronde, biconvexe tabletten, met aan een zijde "2K1 2K1" erin gedrukt en een breukstreep aan de andere kant.

De breukstreep is alleen bedoeld om de tablet te breken zodat het slikken makkelijker gaat en niet om de de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allopurinol is geïndiceerd voor volwassenen, kinderen en adolescenten:

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, uraatnephropathie en voor het oplossen en de preventie van urinezuurkristallen (nierstenen).
- De behandeling van recidiverende, gemengde, calciumoxalaatkristallen bij gelijktijdige

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 05 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

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 adeninefosforibosyl-transferasedeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

2-10 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 100-200 mg dagelijks bij lichte aandoeningen, 300-600 mg dagelijks bij matig ernstige aandoeningen, of 700-900 mg per dag bij ernstige aandoeningen. Allopurinol moet worden gestart in een lage dosering, bv. 100 mg/dag, om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuraatrespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is (zie 'Doseringsaanbevelingen bij nierfunctiestoornissen').

Pediatrische patiënten (tot 15 jaar)

10-20 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot een maximum van 400 mg per dag in 3 verschillende doses. Gebruik bij kinderen is zelden geïndiceerd met uitzondering van maligne aandoeningen, met name bij leukemie en bepaalde enzymstoornissen, bijvoorbeeld Lesch-Nyhan-syndroom.

Ouderen

Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen. De laagste dosering die voldoende uraatverlaging geeft, dient te worden gebruikt. Raadpleeg het doseringsadvies onder 'Doseringsaanbevelingen bij nierfunctiestoornissen' (zie ook rubriek 4.4).

Doseringsaanbevelingen bij nierfunctiestoornissen

Allopurinol en zijn metabolieten worden door de nier verwijderd. Nierinsufficiëntie kan daarom leiden tot retentie van het geneesmiddel en/of zijn metabolieten. De plasmahalfwaardetijden kunnen bijgevolg verlengd zijn. Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie:

Creatinineklaring

>20 ml/min
10-20 ml/min
<10 mg/min

Dosering

normale dosering
100-200 mg per dag
100 mg/dag of langere toedieningsintervallen

Er moet serieuze aandacht worden geschonken aan de aanwezigheid van verminderde nierfunctie,

Gerenvooiderde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 3

door behandeling te beginnen met een maximale dosering van 100 mg/dag en deze pas te verhogen als de serumreactie en/of de urinefrequentiereactie onvoldoende is.

Bij ernstige nierinsufficiëntie, kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of enkelvoudige doses van 100 mg bij langere intervallen dan een dag.

Indien controle van de plasmaoxipurinolconcentratie beschikbaar is, dient de dosis te worden aangepast om plasmaoxipurinolspiegels onder 100 micromol/liter te houden (15,2 microgram/ml).

Dosisaanbevelingen bij nierdialyse

Allopurinol en zijn metabolieten worden door middel van nierdialyse verwijderd. Als dialyse 2 tot 3 keer per week noodzakelijk is, dient een alternatief doseringsschema van 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse te worden overwogen en geen tussentijdse toediening.

Dosering bij leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie dienen verlaagde doses te worden gebruikt. Periodieke leverfunctietesten worden aanbevolen in de vroege fase van de behandeling.

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

Het wordt aangeraden om bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie met allopurinol te corrigeren voor met een cytotoxische behandeling wordt begonnen. Het is van belang om voor voldoende hydratatie te zorgen om optimale diurese te behouden en om te proberen 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 'Dosering bij nierfunctiestoornissen' te worden gevolgd.

Deze stappen kunnen het risico op xanthine- en/of oxipurinolafzettingen, die de klinische situatie kunnen compliceren, verkleinen. (Zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Controle-advies: Dosering dient te worden aangepast door de serumuraatconcentraties en uraat/urinezuurspiegels in de urine met geschikte intervallen te controleren.

Wijze van toediening

Allopurinol PCH moet eenmaal daags oraal ingenomen worden. Om de gastro-intestinale verdraagzaamheid te vergroten moet de tablet worden ingenomen na een maaltijd. Als de dagelijkse dosis meer dan 300 mg bedraagt en gastro-intestinale intolerantie is aanwezig kan een verdeeld doseringsschema nodig zijn.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 4

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 ten minste 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.

Allopurinol dient niet te worden voorgeschreven aan patiënten die met azathioprine of 6-mercaptopurine worden behandeld, tenzij de dosering van deze geneesmiddelen tot een kwart van de daarvoor voorgeschreven dosis wordt gereduceerd (zie rubriek 4.5).

Lever- of nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen doseringen te worden verlaagd (zie rubriek 4.2).

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

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.

Xanthineneerslagen: bij omstandigheden waarin de uraatvorming zeer sterk is toegenomen (bijv. 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 adequate hydratatie 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.

Bij de behandeling van renale jicht en urinezuurstenen, dient het geproduceerde urinevolume ten minste 2 liter per dag te bedragen en de urine-pH dient binnen het bereik van 6,4-6,8 te blijven.

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN: overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulaire exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook wel bekend als DRESS) en Stevens-Johnson syndroom (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN). Deze reacties zijn klinische diagnoses en de manier waarop ze zich klinisch blijft de basis voor besluitvorming. Als zich op enig moment tijdens de

Gerenvooiderde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 5

behandeling dergelijke reacties zich voordoen, dient allopurinol direct te worden gestaakt. Patiënten met het overgevoeligheidsyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroiden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8 - Immuunsysteemaandoeningen en Huid- en onderhuidaandoeningen).

Chronische nierinsufficiëntie

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van diuretica (inclusief thiazidediuretica) kan leiden tot een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties waaronder SJS/TEN. Extra waakzaamheid wat betreft verschijnselen van het overgevoeligheidsyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden geïnformeerd over de noodzakelijkheid om direct met de behandeling te stoppen zodra er symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

*HLA-B*5801 allel:* van het HLA-B*5801 allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontwikkelen van aan allopurinol gerelateerd overgevoeligheidsyndroom en SJS/TEN. Het voorkomen van het HLA-B*5801 allel verschilt sterk tussen etnische populaties: 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 een patiënt drager is van HLA-B*5801 (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 overgevoeligheidsyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden geïnformeerd over de noodzakelijkheid om direct met de behandeling te stoppen zodra er symptomen optreden (zie rubriek 4.8).

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

Schildklieraandoeningen

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

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Gerenvooidere versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 6

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine: bij gecombineerde toediening met allopurinol, dient de dosering van 6-mercaptopurine of azathioprine tot 25% van de gebruikelijke dosis te worden verlaagd. Allopurinol is een remmer van xanthine-oxidase en het gaat de metabole inactivering van azathioprine en 6-mercaptopurine tegen. Serumconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toxische waarden bereiken tenzij de dosis wordt verlaagd.

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: oxipurinol, de belangrijkste metaboliet van allopurinol en zelf ook therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als uraat. Daarom kunnen geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken, zoals probenecide of grote hoeveelheden salicylaat, de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis hiervan moet individueel worden vastgesteld.

Chloorpropamide: als allopurinol gelijktijdig met chloorpropamide wordt gegeven bij een slechte nierfunctie, bestaat er een verhoogd risico van verlengde hypoglykemische activiteit omdat allopurinol en chloorpropamide concurreren voor excretie via de renale tubuli. Aanpassing van de dosering van chloorpropamide kan nodig zijn tijdens de behandeling met allopurinol.

Coumarineanticoagulantia: 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 te worden.

Fenytöine: allopurinol kan de oxidatie van fenytöine 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 met allopurinoltherapie beginnen of verhogen, dienen de theofyllinespiegels gecontroleerd te worden.

Ampicilline/Amoxicilline: een verhoging van de frequentie van huiduitslag 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 krijgen toegediend, indien mogelijk, een alternatief voor

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 7

ampicilline of amoxicilline wordt gebruikt.

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

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

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

Didanosine: bij gezonde vrijwilligers en HIV-patiënten die didanosine kregen toegediend, werden de plasmadidosine- 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.

Diuretica: een interactie tussen allopurinol en furosemide, die kan leiden tot verhoogde serum uraat en plasma oxipurinol concentraties, is gemeld. Er is een verhoogd risico op overgevoeligheid gemeld wanneer allopurinol samen met diuretica wordt gegeven, in het bijzonder thiaziden, vooral bij nierinsufficiëntie.

Angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers: bij gelijktijdige toediening van allopurinol en ACE-remmers, kan het risico op huidreacties verhoogd zijn, met name in gevallen van chronisch nierfalen.

Aluminiumhydroxide: als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over de veiligheid van allopurinol bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren met betrekking tot reproductietoxiciteit heeft conflicterende resultaten opgeleverd (zie rubriek 5.3).

Allopurinol dient slechts te worden gebruikt tijdens de zwangerschap als er geen veiliger alternatief voorhanden is en wanneer de ziekte op zich risico's voor de moeder of het kind met zich meebrengt.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metabool oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Concentraties van 1,4 mg/liter allopurinol en 53,7 mg/liter oxipurinol zijn aangetoond in moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag innam. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar betreffende effecten van

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 8

allopurinol of diens metabolieten op de zuigeling.

Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met allopurinol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

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 hiervan.

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 categorieën die aan de onderstaande bijwerkingen zijn toegekend zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens voor de berekening beschikbaar. Bijwerkingen die postmarketing zijn geïdentificeerd, worden beschouwd als zelden of zeer zelden voor te komen. De volgende conventie is toegepast voor de frequentieclassificatie:

*Ze*er vaak ($\geq 1/10$)

*Va*ak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

*Ze*er zelden ($< 1/10.000$)

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

De incidentie van bijwerkingen is hoger in de aanwezigheid van nier- en/of leverfunctiestoornissen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

| Stelsel/orgaanklasse | Frequentie | Bijwerking |
|---------------------------|-------------|------------|
| Infecties en aandoeningen | Zeer zelden | Furunkel |

Gerenvoieerde versie

**ALLOPURINOL 100 MG PCH
ALLOPURINOL 300 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 05 april 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 9**

| | | |
|--|-------------|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Zeer zelden | Agranulocytose ¹ Trombocytopenie ¹ Aplastische anemie ¹ Leukopenie Leukocytose Eosinofilie Zuivere rodebloedcelaplasie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Soms | Overgevoeligheidsreacties 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 Paralyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie |
| Oogaandoeningen | Zeer zelden | Cataract Afgenomen gezichtsvermogen Maculaire veranderingen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Zeer zelden | Vertigo |
| Hartaandoeningen | Zeer zelden | Angina pectoris Bradycardie |
| Bloedvataandoeningen | Zeer zelden | Hypertensie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Soms | Epigastrische pijn Braken ⁴ Misselijkheid ⁴ Diarree |
| | Zeer zelden | Terugkerende hematemesis Steatorroe Stomatitis Veranderde stoelgang |
| Lever- en galaandoeningen | Soms | Asymptomatische verhogingen van |

Gerenvoieerde versie

**ALLOPURINOL 100 MG PCH
ALLOPURINOL 300 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**Datum : 05 april 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 10**

| | | |
|---|-------------|---|
| | | 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 bindweefselaandoeningen | Zeer zelden | Spierpijn |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Zelden | Urolithiase |
| | Zeer zelden | Hematurie Uremie |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | Zeer zelden | Mannelijke onvruchtbaarheid Erectiele disfunctie Gynaecomastie |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer zelden | Oedeem Algehele malaise Asthenie Pyrexie ⁸ |
| Onderzoeken | Vaak | Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd ⁹ |

¹Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder van individuen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.

²Ernstige overgevoeligheidsreacties, inclusief huidreacties geassocieerd met vervelling, koorts, lymfadenopathie, artralgie en/of eosinofilie, inclusief het Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) treden zeer zelden op (zie rubriek 4.4). Met allopurinolgebruik in verband gebrachte vasculitis en weefselreacties kunnen zich op verschillende wijzen uiten, zoals in hepatitis en verminderde nierfunctie, acute cholangitis, xanthinestenen en zeer zelden in epilepsie. Zeer zelden is acute anafylactische shock gerapporteerd. Indien dergelijke reacties optreden, moet – ongeacht in welke fase van de behandeling – allopurinol *onmiddellijk en voorgoed* gestopt worden. Corticosteroïden kunnen helpen bij het te boven komen van huidreacties door overgevoeligheid. Een vertraagde overgevoeligheidsstoornis die meerdere organen treft (bekend als overgevoeligheidssyndroom of DRESS) en waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie,

Gerenvooide versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 11

pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en het verdwijnende galwegen syndroom (vernietiging en verdwijning van intrahepatische galwegen) kan in diverse combinaties voorkomen. Ook andere organen kunnen ook zijn aangedaan (bijvoorbeeld de lever, longen, nieren, alvleesklier, myocard en de dikke darm). Als zulke reacties zich voordoen, dit kan op elk moment van de behandeling zijn, dient de behandeling met allopurinol direct en permanent te worden gestaakt. Bij gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties was meestal sprake van een nier- en/of leverstoornis, vooral wanneer de afloop fataal was.

³Zeer zelden is angio-immunoblastische lymfadenopathie beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Het blijkt reversibel te zijn na het staken van allopurinol.

⁴In vroege klinische studies zijn misselijkheid en braken gemeld. Om de gastro-intestinale verdraagbaarheid voor allopurinol te verhogen, dient het na de maaltijd te worden ingenomen.

⁵Leverfunctiestoornis is gerapporteerd zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.

⁶Huidreacties zijn de meest voorkomende reacties en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritsch, 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 als dergelijke reacties optreden. Het hoogste risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoelighedsreacties, 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. Van het HLA-B*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol gerelateerde overgevoeligheidsyndroom en SJS/TEN. De bruikbaarheid van genotypering als screeningsinstrument voor het nemen van beslissingen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld. Na herstel van milde reacties kan, indien gewenst, opnieuw met allopurinol in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag) gestart worden waarna de dosis geleidelijk wordt opgevoerd. Indien de uitslag terugkeert, moet *permanent* met allopurinol gestopt worden aangezien ernstiger overgevoelighedsreacties kunnen optreden (zie Immune-systeemaandoeningen). Als SJS/TEN, of andere ernstige overgevoelighedsreacties 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 is de basis voor het maken van een beslissing. Als deze reacties voorkomen tijdens de behandeling moet het gebruik van allopurinol meteen en voorgoed gestopt worden.

⁷Er zijn meldingen dat angio-oedeem optreedt met en zonder symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoelighedsreactie.

⁸Koorts komt voor met en zonder symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoelighedsreactie voor allopurinol (zie Immune-systeemaandoeningen).

Gerenvoieerde versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 12

⁹Het 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

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.

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, gelijktijdig toegepaste medicatie, in het bijzonder 6-mercaptopurine en/of azathioprine.

Adequate hydratatie om zo een maximale diurese te verkrijgen, bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan dialyse worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: urinezuurproductieremmende middelen, ATC-code: M04AA01

Werkingsmechanisme

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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Gerenvooidere versie

ALLOPURINOL 100 MG PCH ALLOPURINOL 300 MG PCH tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 05 april 2022

Bladzijde : 13

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 metaboliet van allopurinol is oxipurinol. Andere metabolieten 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 tot 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 xanthine-oxidase 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/liter.

Oxipurinol wordt onveranderd via de urine geëlimineerd, maar het heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het tubulaire reabsorptie ondergaat. Gerapporteerde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren van 13,6 uur tot 29 uur. De grote discrepanties in deze waarden kunnen toegeschreven worden aan variaties in studiedesign en/of creatinineklaring bij deze patiënten.

Farmacokinetiek bij patiënten met 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, met 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 nierinsufficiëntie.

Farmacokinetiek bij oudere patiënten

Het is niet waarschijnlijk dat de farmacokinetiek van dit middel anders is, behalve dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (zie "Farmacokinetiek bij patiënten met nierfunctiestoornis").

Gerenvooidere versie

**ALLOPURINOL 100 MG PCH
ALLOPURINOL 300 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 05 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit en carcinogeniteit

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* niet.

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 carcinogeniteit 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 veroorzaakte geen teratogene effecten.

Een *in vitro* studie met foetale speekselklierculturen van de muis om embryotoxiciteit op te sporen, duidde erop dat het niet verwacht wordt dat allopurinol embryotoxiciteit kan veroorzaken zonder ook maternaal toxisch te zijn.

In dierexperimenteel onderzoek resulteerde langdurige toediening van hoge doses allopurinol in de vorming van xanthineneerslag (urolithiasis), wat leidde tot morfologische veranderingen in urinetransporterende organen.

Er zijn geen aanvullende niet-klinische gegevens beschikbaar die van relevantie zijn voor de klinische veiligheid anders dan die welke reeds genoemd zijn in andere rubrieken van deze Samenvatting van de productkenmerken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat

Colloïdaal siliciumdioxide, anhydraat

Gerenvooidere versie

**ALLOPURINOL 100 MG PCH
ALLOPURINOL 300 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 05 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Maïszetmeel
Poeder cellulose
Natriumzetmeelglycolaat (Type A)
Natriumlaurylsulfaat
Povidon K30
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Doorzichtige PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakking:
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

HDPE potten:
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking
De pot zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC/PVdC-Aluminium blisterverpakkingen.

Allopurinol 100 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 en 500 tabletten en eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

Allopurinol 300 mg PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 105 en 500 tabletten en eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) tabletten.

HDPE potten. De volgende verpakkingsgrootten zijn verkrijgbaar:

Allopurinol 100 mg PCH: 30 tabletten in een 35 ml pot of 100 tabletten in een 35 ml pot
Allopurinol 300 mg PCH: 30 tabletten in een 35 ml pot of 100 tabletten in een 100 ml pot

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gerenvoieerde versie

**ALLOPURINOL 100 MG PCH
ALLOPURINOL 300 MG PCH
tabletten**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 05 april 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

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

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 104252, tabletten 100 mg
RVG 104257, tabletten 300 mg

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 augustus 2010
Datum van laatste verlenging: 30 augustus 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.8, 5.1 t/m 5.3: 15 maart 2022

0422.21v.FN