


<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 1 van 14

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol Aurobindo 100 mg, tabletten  
Allopurinol Aurobindo 300 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Allopurinol Aurobindo 100 mg tabletten:*

Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.

*Allopurinol Aurobindo 300 mg tabletten:*

Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat

*Allopurinol Aurobindo 100 mg tabletten:*

Elke 100 mg tablet bevat 46,22 mg lactosemonohydraat

*Allopurinol Aurobindo 300 mg tabletten:*

Elke 300 mg tablet bevat 138,65 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allopurinol Aurobindo 100 mg tabletten:

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 8 mm), ongecoate tabletten met afgeschuinde randen met de inscriptie 'A' en '1' gescheiden door een breukstreep op één zijde en glad aan de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

Allopurinol Aurobindo 300 mg tabletten:


Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 11,5 mm), ongecoate tabletten met afgeschuinde randen met de inscriptie 'A' en '3' gescheiden door een breukstreep op één zijde en glad aan de andere zijde. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 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).

Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten	RVG 120982, 120983	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 2 van 14

- De behandeling van recidiverende, gemengde, calciumoxalaatkristallen bij gelijktijdige hyperurikemie, als vochtinname, dieet en vergelijkbare maatregelen hebben gefaald.

#### Kinderen en adolescenten

- Secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong.
- Urinezuur nefropathie tijdens behandeling van leukemie.
- Aangeboren enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan-syndroom (gedeeltelijke of totale hypoxanthine-guanine-fosforibosyl-transferasedeficiëntie) en adenine-fosforibosyl-transferasedeficiëntie.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

2 - 10 mg/kg lichaamsgewicht /dag of 100 - 200 mg per dag bij lichte aandoeningen, 300 - 600 mg per dag 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 *Doseringsadvies bij nierinsufficiëntie*).

#### Kinderen (tot 15 jaar):

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

#### Ouderen:

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

#### Nierinsufficiëntie:

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


#### Creatinineklaring

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

#### Dosering

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

Er moet serieuze aandacht worden geschonken aan de aanwezigheid van verminderde nierfunctie, door de behandeling te starten met een maximale dosering van 100 mg/dag en deze pas te verhogen als de serumreactie en/of de urinefrequentierespons onvoldoende is. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of enkelvoudige doses van 100 mg bij intervallen langer dan één dag.

Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten	RVG 120982, 120983	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 3 van 14

Indien monitoring van de plasma-oxipurinolconcentratie beschikbaar is, dient de dosis te worden aangepast om plasma-oxipurinolspiegels onder 100 micromol/l te houden (15,2 microgram/ml).

#### Doseringsadvies 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 zonder tussentijdse toediening te worden overwogen.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met verminderde leverfunctie dienen verlaagde doses te worden toegepast. Periodieke leverfunctietesten worden aanbevolen gedurende de eerste tijd 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 voordat 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 in de urine te vergroten. De dosering allopurinol dient laag te worden gehouden.

Indien uraatnephropathie of andere pathologie de nierfunctie heeft aangetast, dienen de doseringsadviezen zoals bij *Nierinsufficiëntie* 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

Voor oraal gebruik.

Allopurinol Aurobindo dient eenmaal daags na een maaltijd oraal te worden ingenomen. De tabletten moeten na een maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verhogen. Indien de dagelijkse dosering hoger wordt dan 300 mg en er is sprake van duidelijke gastro-intestinale onverdraagbaarheid, dan kan een dosering in delen geschikt zijn.

### **4.3 Contra-indicaties**


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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Acute jichtaanvallen*

Een behandeling met allopurinol dient niet te worden ingesteld dan nadat een acute jichtaanval volledig is voorbijgegaan, aangezien dit nieuwe aanvallen zou kunnen uitlokken.

In het begin van de behandeling met allopurinol kan, evenals bij uricosurica, een acute jichtaanval worden uitgelokt. Het is derhalve raadzaam om tenminste gedurende een maand een geschikt anti-

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 4 van 14

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 *onmiddellijk* te worden gestaakt wanneer huiduitslag of andere aanwijzingen voor overgevoeligheid optreden. In het geval van lever- of nierinsufficiëntie dienen lagere doseringen te worden gebruikt. Patiënten die wegens hypertensie of hartinsufficiëntie worden behandeld bijv. met diuretica of ACE-remmers, kunnen eventueel gelijktijdig een zekere mate van nierinsufficiëntie hebben; allopurinol dient met voorzichtigheid in deze groep te worden toegepast.

Asymptomatische hyperurikemie:

Asymptomatische hyperurikemie is in het algemeen geen indicatie voor het gebruik van allopurinol. Aanpassing met vloeistof en dieet met correctie van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren.

Xanthine neerslagen:

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 optimale verdunning van de urine.

Invloed op uraatstenen:


Adequate behandeling met allopurinol leidt tot het oplossen van grote urinezuurstenen in het nierbekken. De resulterende afname in grootte van de steen kan mogelijk 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, Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN): Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (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.

Chronische nierinsufficiëntie

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica, met name thiaziden, kan leiden tot een verhoogd risico op door allopurinol geïnduceerde overgevoeligheidsreacties waaronder SJS/TEN. Extra waakzaamheid voor de tekenen van overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is vereist en de patiënt moet worden geïnformeerd over de noodzaak om de behandeling onmiddellijk en permanent te stoppen bij het optreden van de eerste symptomen (zie rubriek 4.8).

HLA-B\*5801 allel:

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	<b>RVG 120982, 120983</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2307      Pag. 5 van 14

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 deze moeten 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 kan het gebruik van allopurinol worden overwogen als 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.

#### Schildklieraandoeningen

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.

#### Lactose

Allopurinol Aurobindo tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium


Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per elke tablet, dat wil zeggen 'natriumvrij'.

### **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):*

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 6 van 14

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van vidarabine 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:*

Oxipurinol, de belangrijkste metabool van allopurinol welke tevens therapeutisch werkzaam is, wordt op dezelfde wijze uitgescheiden door de nier als uraat. Geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken, zoals probenecide of hoge doses salicylaten, kunnen daarom ook de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van de therapeutische activiteit van allopurinol; de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

*Chloorpropamide:*

Bij een slechte nierfunctie kan het risico van een verlengde hypoglycemische activiteit van chloorpropamide vergroot zijn indien dit met allopurinol gegeven wordt. Dit hangt samen met de, bij de excretie optredende, competitie met allopurinol.

*Cumarine-anticoagulantia:*

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

*Fenytöine:*

Allopurinol kan de oxidatie van fenytöine in de lever remmen, doch de klinische betekenis hiervan is niet vastgesteld.

*Theofylline:*

Remming van het metabolisme van theofylline is gemeld. Het mechanisme van deze interactie zou kunnen worden verklaard uit de betrokkenheid van xanthine-oxidase bij het metabolisme van theofylline bij de mens. Theofyllinespiegels dienen te worden gecontroleerd bij patiënten die op allopurinol worden ingesteld of waarbij de dosis wordt verhoogd.

*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 ampicilline of amoxicilline wordt gebruikt.

*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 gemonitord.

*Ciclosporine:*

Er zijn meldingen dat de plasmaconcentratie van ciclosporine verhoogd kan zijn bij gelijktijdige toediening van allopurinol. Wanneer deze middelen tezamen worden toegediend dient met de mogelijkheid van versterkte toxiciteit van ciclosporine rekening te worden gehouden.

*Didanosine:*



Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten	RVG 120982, 120983	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 7 van 14

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 gemonitord te worden.

#### *Diuretica:*

Er is melding gemaakt van een interactie tussen allopurinol en furosemide die resulteert in verhoogde serumuraat- en plasma-oxypurinolconcentraties.

Een verhoogd risico op overgevoeligheid is gemeld wanneer allopurinol wordt gegeven met diuretica, in het bijzonder thiaziden, met name bij nierinsufficiëntie.

#### *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.

#### *Aluminiumhydroxide:*

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol minder goed werken. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over de veiligheid van allopurinol bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren laat tegenstrijdige resultaten zien (zie rubriek 5.3).

Allopurinol dient uitsluitend te worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer een veiliger alternatief niet voorhanden is en Wanneer de ziekte zelf risico's voor de moeder of het kind met zich meebrengt.

### Borstvoeding


Allopurinol en zijn metabooliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Concentraties van 1,4 mg/l allopurinol en van 53,7 mg/l oxipurinol zijn gevonden in de moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag kreeg. Er zijn echter geen gegevens over de effecten van allopurinol en zijn metaboolieten op de zuigeling. Er moet worden besloten borstvoeding te staken of dat behandeling met allopurinol te staken/onthouden, 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 gebruiken

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

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	<b>RVG 120982, 120983</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2307      Pag. 8 van 14

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:

- Zeer vaak ( $\geq 1/10$ );
- Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ );
- Soms ( $\geq 1/1000$  tot  $\leq 1/100$ );
- Zelden ( $\geq 1/10\ 000$  tot  $\leq 1/1000$ );
- Zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ )
- Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen in verband met Allopurinol zijn zeldzaam in de totale behandelde populatie en zijn meestal mild van aard. De incidentie van bijwerkingen is hoger in de aanwezigheid van nier- en/of leverinsufficiëntie.


<b>Systeem Orgaan Klasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Furunkel
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose <sup>1</sup> Granulocytose Aplastische anemie <sup>1</sup> Trombocytopenie <sup>1</sup> Leukopenie Leukocytose Eosinofilie Zuivere erythrocyten aplasie
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheid <sup>2</sup>
	Zeer zelden	Angio-immunoblastisch T-cel lymfoom <sup>3</sup> Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus Hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelsel-aandoeningen	Zeer zelden	Coma Paralyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Gezichtsvermogen afgenomen Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en	Zeer zelden	Vertigo



<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	<b>RVG 120982, 120983</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2307      Pag. 9 van 14

ooraandoeningen		
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Soms	Braken <sup>4</sup> Misselijkheid <sup>4</sup> Diarree
	Zeer zelden	Hematemesis Steatorroe Stomatitis Veranderde stoelgang
Lever- en gal-aandoeningen	Soms	Leverfunctietest abnormaal <sup>5</sup>
	Zelden	Hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis) <sup>5</sup>
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/ toxische epidermale necrolyse <sup>6</sup>
	Zeer zelden	Angio-oedeem <sup>7</sup> Toxicodermie Alopecie Haarkleurveranderingen
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Hematurie Azotaemie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Mannelijke onvruchtbaarheid Erectiele disfunctie Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Pyrexie <sup>8</sup>
Onderzoeken	Vaak	Thyroid stimulerend hormoon in het bloed verhoogd <sup>9</sup>

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Een vertraagde overgevoeligheidsstoornis die meerdere organen treft (bekend onder de naam overgevoeligheidssyndroom of DRESS) en waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten, destructie en verdwijning van de intrahepatische galafvoerwegen in verschillende combinaties voorkomen. Andere organen kunnen ook worden aangetast (bijvoorbeeld lever, longen, nieren, pancreas, myocard en dikke darm). Indien dergelijke reacties optreden, moet – ongeacht in welke fase van de behandeling – allopurinol ONMIDDELLIJK EN PERMANENT gestopt worden.
- Bij patiënten met overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld. Corticosteroiden kunnen helpen bij het te boven komen van huidreacties door overgevoeligheid. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal nier- en/of leverfunctiestoornissen aanwezig. Dit is met name het geval bij fatale afloop.

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 10 van 14


- <sup>3</sup> Zeer zelden is angio-immunoblastair T-cel lymfoom beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Het blijkt reversibel te zijn na het staken van allopurinol.
- <sup>4</sup> In 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.
- <sup>5</sup> Leverinsufficiëntie is gerapporteerd zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.
- <sup>6</sup> 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). 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 verdacht geneesmiddel. De toediening van allopurinol moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer dergelijke reacties optreden. Als de behandeling met allopurinol is stopgezet vanwege milde huidreacties kan, indien gewenst, opnieuw met allopurinol in een lage dosering (bijv. 50 mg/dag) gestart worden waarna de dosering geleidelijk wordt opgevoerd. 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. 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. Als dergelijke reacties op enig moment tijdens de behandeling voorkomen, moet het toedienen van allopurinol onmiddellijk en permanent worden stopgezet.
- <sup>7</sup> Er zijn meldingen dat angio-oedeem optreedt met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie.
- <sup>8</sup> Koorts komt voor met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie rubriek 4.8 *Immuunsysteemaandoeningen*).
- <sup>9</sup> Het optreden van verhoogd thyroïd stimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyroïdie.

### 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 ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### 4.9 Overdosering

Er zijn meldingen van inname van allopurinol tot 22,5 g zonder nadelige effecten. Symptomen en tekenen 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

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b> RVG 120982, 120983	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 11 van 14

zo een maximale diurese te handhaven, bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan hemodialyse worden toegepast.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Urinezuurproductie remmende middelen.  
ATC Code: M04A A01

#### 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-guanine-fosforibosyl-transferase. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinol-riboside en oxipurinol-7-riboside.


### 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

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%. 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.

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 activiteit hoog is.

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 1-2 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/l.

Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten	RVG 120982, 120983	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2307      Pag. 12 van 14

Oxipurinol wordt onveranderd via de urine geëlimineerd, maar het heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het tubulaire reabsorptie ondergaat. Gerapporteerde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren 13,6 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 een verminderde nierfunctie.

De klaring van allopurinol en oxipurinol is in aanzienlijke mate verminderd bij patiënten met een slechte nierfunctie, hetgeen resulteert in hogere plasmaspiegels bij chronische behandeling. Bij patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring 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 een verminderde nierfunctie.

#### Farmacokinetiek bij oudere personen.

Het is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van dit middel zal zijn veranderd, anders dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (zie Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Mutageniciteit

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 nitroso-verbindingen *in vitro* en het 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.

#### Carcinogeniciteit


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

#### Teratogeniciteit

Eén studie bij muizen die intraperitoneale doseringen 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 allopurinoldoseringen 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.

Een *in vitro* onderzoek om embryotoxiciteit te detecteren met speekselklieren van foetale muizen in de kweek, gaf aan dat van allopurinol niet wordt verwacht dat het embryotoxiciteit veroorzaakt zonder ook maternale toxiciteit te veroorzaken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten	RVG 120982, 120983	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2307	Pag. 13 van 14

## 6.1 Lijst van hulpstoffen:

Lactosemonohydraat  
Maiszetmeel  
Povidon (K-30)  
Natriumzetmeelglycolaat (Type- A)  
Magnesiumstearaat

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Allopurinol Aurobindo tabletten zijn beschikbaar in doorzichtige PVC–Aluminiumfolie blisterverpakkingen en witte ondoorzichtige HDPE-flesverpakkingen met witte ondoorzichtige polypropyleen dop met inductiesaal.

### Verpakkingsgroottes:

Blisterverpakking: 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten

HDPE-fles: 250 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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


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

Aurobindo Pharma B.V., Baarnsche Dijk 1, 3741 LN Baarn

## 8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 120982 Allopurinol Aurobindo 100 mg, tabletten

RVG 120983 Allopurinol Aurobindo 300 mg, tabletten

<b>Allopurinol Aurobindo 100 mg, 300 mg, tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2307      Pag. 14 van 14

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2018  
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 20 juni 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 14 juni 2023