

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol AmaroX 100 mg tabletten

Allopurinol AmaroX 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.

Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 50,45 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet bevat 151.35 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allopurinol AmaroX 100 mg tabletten

Wit tot gebroken wit gekleurde, ronde tabletten van 7,80 mm x 3,6 mm met de inscriptie "U" en "5" aan de ene kant en een breukstreep met "H" aan de andere kant.

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 AmaroX 300 mg tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten van 11,10 mm x 5,4 mm met de inscriptie "U" en "6" aan de ene kant en een breukstreep met "H" aan de andere kant.

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:

- Hyperurikemie met serumuraat-concentraties van 500 micromol/l (8,5 mg/100 ml) en hoger, wanneer dieetmaatregelen niet genoeg zijn.
- Aandoeningen waarbij uraat/urinezuurafzetting kan plaatsvinden, in het bijzonder idiopathische jicht en acute uraatnephropathie.
- Het oplossen en voorkomen van de vorming van calciumoxalaatstenen in combinatie met hyperurikemie.
- Secundaire hyperurikemie van verschillende oorsprong.

Aanvullende therapeutische indicaties voor Allopurinol AmaroX 100 mg tabletten:

Kinderen en jongeren onder de 15 jaar:

- Secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong

- Urinezuurnefropathie tijdens behandeling van leukemie
- Aangeboren enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan-syndroom (gedeeltelijke of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyl-transferasedeficiëntie) en adeninefosforibosyltransferase-deficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Allopurinol AmaroX 100 mg:

Volwassenen

Afhankelijk van de serumuraat-concentraties, is de dagelijkse dosering 100 tot 300 mg.

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.

In individuele gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 600-800 mg allopurinol per dag. De concentratie van het serum oxipurinol dient hierbij niet een waarde van 15 microgram/ml (100 micromol) te overschrijden.

De maximale dagelijkse dosering is 800 mg allopurinol.

Om de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk te houden, dient er maximaal 300 mg allopurinol per keer te worden ingenomen. Indien de dagelijkse dosering meer is dan 300 mg en er is sprake van gastro-intestinale intolerantie, dan wordt aanbevolen om de dosering te verdelen over meerdere doses op een dag.

Het wordt aanbevolen om de tabletten na een maaltijd in te nemen om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verhogen

Speciale populaties

Ouderen

Bij afwezigheid van specifieke gegevens, dient de laagste dosering, die een voldoende verlaging in uraat geeft, te worden gegeven. Speciale aandacht moet worden gegeven aan de adviezen in rubriek 4.2 en 4.4.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Verminderde nierfunctie zonder aanpassing in de dosering kan leiden tot overdosering, aangezien allopurinol en metabolieten worden uitgescheiden door de nieren.

Om het risico op overdosering te verminderen, dient de aanbevolen dosering te worden aangepast. In geval van ernstige nierinsufficiëntie wordt geadviseerd niet meer dan 100 mg allopurinol per dag in te nemen of om een dosering van 100 mg met doseringsintervallen van langer dan een dag in te nemen. De dosering mag alleen worden verhoogd als er onvoldoende effect is van de behandeling. De waarden van serum oxipurinol dienen te worden gemonitord en deze waarden mogen niet hoger zijn dan 15,2 microgram/ml.

Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie:

<i>Creatinineklaring (normale waarde 60 tot 120 ml/min)</i>	<i>Dosering bij verminderde nierfunctie</i>
> 20 ml/min	Normale dosering
10–20 ml/min	100 mg–200 mg
< 10 ml/min	100 mg of langere doseringsintervallen

In geval van hemodialyse kan er 300 tot 400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse (dus 2 tot 3 keer per week) worden toegediend.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Pediatische patiënten onder 15 jaar

De dagelijkse dosering is 10 mg per kg lichaamsgewicht met een maximum van 400 mg per dag, verdeeld over 3 doses.

Allopurinol AmaroX 300 mg:

Volwassenen

Afhankelijk van de serumuraat concentraties, is de dagelijkse dosering 300 mg.

Allopurinol moet worden gestart in een lage dosering gestart te worden, bv. 100 mg/dag (voor deze dosering is Allopurinol AmaroX 100 mg beschikbaar) om het risico op bijwerkingen te verkleinen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuraatrespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is.

In individuele gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 600 mg allopurinol per dag. De concentratie van het serum oxipurinol dient hierbij niet een waarde van 15 microgram/ml (100 micromol) te overschrijden.

De maximale dagelijkse dosering is 800 mg allopurinol.

Om de kans op bijwerkingen zo klein mogelijk te houden, dient er maximaal 300 mg allopurinol per keer te worden ingenomen. Indien de dagelijkse dosering meer is dan 300 mg en er is sprake van gastro-intestinale intolerantie, dan wordt aanbevolen om de dosis te verdelen over meerdere doses op een dag.

Speciale populaties

Ouderen

Bij afwezigheid van specifieke gegevens, dient de laagste dosering, die een voldoende verlaging in uraat geeft, te worden gegeven. Raadpleeg het doseringsadvies onder rubriek 4.2 'Patiënten met nierinsufficiëntie' (zie ook rubriek 4.4).

Patiënten met nierinsufficiëntie

Allopurinol AmaroX 300 mg is niet geschikt voor patiënten met nierinsufficiëntie vanwege het hoge gehalte werkzame stof in deze tabletten.

Voor deze patiënten is Allopurinol AmaroX 100 mg beschikbaar.

In geval van hemodialyse kan er 300 tot 400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse (dus 2 tot 3 keer per week) worden toegediend.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Allopurinol AmaroX 300 mg is niet geschikt voor patiënten met leverinsufficiëntie vanwege het hoge gehalte werkzame stof in deze tabletten.

Voor deze patiënten is Allopurinol AmaroX 100 mg beschikbaar.

Pediatische patiënten onder 15 jaar

Allopurinol AmaroX 300 mg is niet geschikt voor pediatrische patiënten onder de 15 jaar vanwege het hoge gehalte werkzame stof in deze tabletten.

Voor deze patiënten is Allopurinol AmaroX 100 mg beschikbaar.

Duur van de behandeling

De duur van de behandeling is afhankelijk van de onderliggende ziekte. Om de vorming van calciumoxalaat- en urinezuurkristallen te voorkomen, zowel in primaire hyperurikemie als in jicht, is in de meeste gevallen een langdurige behandeling noodzakelijk. In geval van secundaire hyperurikemie wordt een tijdelijke behandeling afhankelijk van de duur van de verhoogde urinezuurspiegels aanbevolen.

Wijze van toediening

Allopurinol AmaroX is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten met veel vloeistof worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Volgens recente aanbevelingen uit de literatuur is behandeling niet noodzakelijk bij een serum urinezuur concentratie lager dan 506 micromol/l, gelijk aan 8,5 mg/100 ml, op voorwaarde dat het voorgeschreven dieet wordt gevolgd en er geen sprake is van nierschade.

Voedingsmiddelen met een hoog purinegehalte moeten worden vermeden, zoals orgaanvlees, waaronder lever, kalfszwezerik, nieren, hersenen, hart en tong, evenals vleesextract en alcohol, met name bier, omdat dit guanosine, een ribonucleoside die de concentraties van urinezuur significant verhoogt, bevat.

Als er overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag optreden, dan moet allopurinol onmiddellijk worden gestopt.

Overgevoeligheidssyndroom (DRESS), SJS en TEN

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS – ‘drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms’) en levensbedreigende huidreacties (StevensJohnson-Syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)). Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de mogelijke symptomen van deze overgevoeligheidsreacties en gecontroleerd op het optreden van huidreacties. Er is een hogere kans op het ontstaan van deze reacties in de eerste weken van de behandeling.

Als zich op enig moment tijdens de behandeling dergelijke reacties voordoen, dient allopurinol onmiddellijk te worden gestaakt. Het verloop van overgevoeligheidsreacties is sterk afhankelijk van een vroege diagnose en onmiddellijk staken van het verdachte geneesmiddel, met andere woorden het vroeg staken van het geneesmiddel verbetert de prognose. Patiënten met het overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroiden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties.

HLA-B*5801-allel

Van het HLA-B*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol-gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie waarmee het HLA-B*5801-allel voorkomt 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 HLAB*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.

Lever- of nierinsufficiëntie

Extra voorzichtigheid is geboden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie of bestaande bloedziekten. Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen de doseringsaanbevelingen te worden gevolgd (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 nierinsufficiëntie hebben en allopurinol dient met voorzichtigheid in deze groep te worden toegepast (zie rubriek 4.5). In geval van uraatnefropathie of andere aandoeningen die de nierfunctie beïnvloeden, dient de dosering te worden aangepast (zie rubriek 4.2). Om een verhoogde concentratie urinezuur in het serum of in de urine (b.v. bij bestraling en chemotherapie bij kanker, en bij Lesch-Nyhan syndroom) te voorkomen, moet er voldoende vocht bij de inname van allopurinol worden ingenomen, zodat een adequate diurese wordt bewerkstelligd. Bovendien zal alkalisering van de urine door middel van het verbeteren van de oplosbaarheid van uraat/urinezuur, een verhoogde uitscheiding van deze substanties met de urine tot gevolg hebben.

Acute jichtaanvallen

Een behandeling met allopurinol dient niet te worden gestart voordat een acute jichtaanval volledig voorbij is. In het begin van de behandeling met allopurinol kan een acute aanval van jicht worden uitgelokt vanwege het mobiliseren van grotere hoeveelheden urinezuur. Het is daarom raadzaam om een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe te geven gedurende de eerste 4 weken van de behandeling.

Invloed op uraatstenen

De behandeling met allopurinol leiden tot de oplossing van grote uraatstenen in het nierbekken, met een geringe kans tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

Wanneer allopurinol wordt gebruikt voor de behandeling van jicht of uraatstenen, dient de hoeveelheid urine ten minste 2 liter per dag te zijn.

Schildklier-aandoeningen

Verhoogde TSH-waarden (>5,5 µIE/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.

Allopurinol AmaroX bevat Lactose

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose intolerantie, totale lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Probenecide

Allopurinol vertraagt de eliminatie.

Probenecide, benzbromaron, sulfinpyrazon en hoge doses van salicylzuur

De uitscheiding van allopurinol is verhoogd bij de gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken.

Dit kan leiden tot een verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis hiervan moet individueel worden vastgesteld.

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, want de remming van xanthine oxidase verlaagt het metabolisme van deze geneesmiddelen en verlengt daarom hun activiteit.

Ampicilline of amoxicilline

Een verhoging van de frequentie van huiduitslag is gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol kregen toegediend. Het wordt aanbevolen dat bij patiënten die allopurinol krijgen toegediend, indien mogelijk, een alternatief voor ampicilline of amoxicilline wordt gebruikt.

Coumarineanticoagulantia

Er kan een verhoogd effect van coumarineanticoagulantia optreden wanneer deze tegelijkertijd met allopurinol worden toegediend. Daarom moeten alle patiënten die anticoagulantia gebruiken, zorgvuldig gecontroleerd worden, en indien nodig, dient de dosis van de coumarineanticoagulans te worden aangepast.

Chloorpropamide

Als allopurinol gelijktijdig met chloorpropamide wordt gegeven bij een slechte nierfunctie, bestaat er een verhoogd risico van verlengde hypoglykemische activiteit. De dosis dient te worden verlaagd.

Theofylline

Allopurinol remt het metabolisme van theofylline in hoge doseringen. Bij patiënten die een allopurinoltherapie beginnen of waarbij de dosering wordt verhoogd, dienen de theofyllinespiegels te worden gecontroleerd.

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.

Vidarabine

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.

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.

Fenytoïne

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

Didanosine

Gelijktijdig gebruik van allopurinol en didanosine kan de blootstelling aan didanosine verhogen en hiermee kan de kans op bijwerkingen worden verhoogd, omdat xanthine oxidase betrokken is bij het metabolisme van didanosine. Patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op het optreden van bijwerkingen.

Aluminiumhydroxide

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

Diuretica

Gelijktijdige toediening van allopurinol en furosemide kan leiden tot verhoogde serumuraat en plasma oxipurinol concentraties.

Een verhoogde kans op overgevoelighedsreacties is gemeld bij gelijktijdig gebruik van allopurinol en diuretica, met name bij thiazidediuretica, en vooral bij een verminderde nierfunctie.

Angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Een verhoogde kans op overgevoelighedsreacties is gemeld bij gelijktijdige toediening van allopurinol en ACE-remmers, zoals captopril, en vooral bij een verminderde nierfunctie en chronisch nierfalen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over de veiligheid van allopurinol bij zwangere vrouwen.

Experimenteel onderzoek bij dieren heeft teratogene effecten uitgewezen in een enkele studie (zie rubriek 5.3).

Omdat allopurinol het purine metabolisme beïnvloedt en het mogelijke risico in mensen nog niet is vastgesteld, dient allopurinol uitsluitend te worden gebruikt in zwangerschap wanneer er geen veiliger alternatief voorhanden is en het voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico voor het ongeboren kind. Een echoscopie dient te worden uitgevoerd tijdens het eerste trimester van een ongeplande zwangerschap om de normale ontwikkeling van de foetus bevestigen.

Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Er moet een afweging worden gemaakt of het geven van borstvoeding of de behandeling met allopurinol wordt gestaakt. Hierbij dient het voordeel van het geven van borstvoeding aan het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw te worden meegenomen.

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

Allopurinol heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Er zijn bijwerkingen gemeld zoals slaperigheid, vertigo 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

De volgende conventie is toegepast voor de frequentieclassificatie:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer 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 leverinsufficiëntie en bij gelijktijdig gebruik van ampicilline en amoxicilline.

Systeem/orgaan klasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	In individuele gevallen is furunkel gemeld.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Zeer zelden	Angioimmunoblastisch T-cel lymfoom is zeer zelden beschreven en lijkt reversibel te zijn bij staken van allopurinol.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	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. In individuele gevallen zijn meldingen gedaan van veranderde bloedwaarden, zoals leukopenie, leukocytose en eosinofilie
Immuunsysteem aandoeningen	Zelden	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, vanishing bile duct-syndroom (destructie en verdwijning van de intrahepatische galafvoerwegen) in verschillende combinaties voorkomen. Andere organen kunnen ook worden aangetast (bijvoorbeeld lever, longen, nieren, pancreas, myocardium en dikke darm). Indien dergelijke reacties optreden, moet – ongeacht in welke fase van de behandeling – allopurinol ONMIDDELIJK EN PERMANENT gestopt worden. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal nier- en/of leverfunctiestoornissen aanwezig. Dit is met name het geval bij fatale afloop.
	Zeer zelden	Anafylactische reactie is gemeld. Stevens-Johnson-Syndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyses (TEN) (zie rubriek 4.4). Quincke's oedeem is gemeld in individuele gevallen.
Voedings- en stofwisselings stoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus, hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Paresthesie, coma, paralyse, ataxie, neuritis, hoofdpijn, neuropathie, dysgeusie, slaperigheid
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract, macula degeneratie, verminderd gezichtsvermogen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris, bradycardie
Bloedvat-aandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms	Braken, misselijkheid en diarree kunnen optreden. Vooral in patiënten met een gevoelige maag. Deze reactie kan worden voorkomen door allopurinol na de maaltijd in te nemen en met voldoende water.

	Zeer zelden	Hematemesis, steatorroe, stomatitis
	Niet bekend	Gastro-intestinale bloedingen
Lever- en galaandoeningen	Zelden	Leverfunctiestoornissen, variërend van asymptomatische afwijkingen in leverfunctietesten tot hepatitis (inclusief hepatische necrose en granulomateuze hepatitis), zijn gemeld.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer zelden	<p>Huidreacties zijn de meest voorkomende reacties (ongeveer 4%) en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritisch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn. De toediening van allopurinol moet onmiddellijk worden gestaakt bij elke patiënt die symptomen van een overgevoelighedsreactie ontwikkelt.</p> <p>Als de behandeling met allopurinol is stopgezet vanwege milde huidreacties, kan nadat het herstel is ingetreden opnieuw met allopurinol in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag) worden gestart waarna de dosis geleidelijk wordt opgevoerd. Indien opnieuw huidreacties optreden dient allopurinol permanent te worden gestaakt om ernstige overgevoelighedsreacties te voorkomen (zie rubriek 4.8 Immuunsysteemaandoeningen en rubriek 4.4).</p> <p>Verder zijn in individuele gevallen de overgevoelighedsreacties geassocieerd met koorts, huidreacties, koude rillingen en gewrichtspijn, leverfunctiestoornis (reversibele verhoging in transaminases en alkaline fosfatases), acute cholangitis en xanthinestenen.</p>
	Zeer zelden	<p>Angio-oedeem en acute anafylactische shock zijn gemeld.</p> <p>Alopecia en haarkleurveranderingen zijn gemeld in individuele gevallen.</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Individuele gevallen van spierpijn
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer zelden	Azotemie, hematurie zijn gemeld in individuele gevallen.
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Zeer zelden	Individuele gevallen van onvruchtbaarheid, erectiele dysfunctie, gynaecomastie zijn gemeld.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Individuele gevallen van malaise, oedeem, asthenie zijn gemeld.
Onderzoeken	Vaak	<p>Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd*</p> <p>*Het optreden van verhoogd thyroidstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyreoïdie.</p>

In de eerste weken van de behandeling met allopurinol, kan een acute aanval van jicht optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

Er zijn meldingen ontvangen van patiënten met een verminderde nierfunctie die chronisch 200-400 mg allopurinol per dag innamen en waarbij ernstige symptomen van intoxicatie optraden bestaande uit huidreacties, koorts, hepatitis, eosinofilie en verslechtering van de nierfunctie.

Als er een vermoeden bestaat van een overdosering met allopurinol in combinatie met inname van 6-mercaptopurine en/of azathioprine moeten er adequate maatregelen om de absorptie van allopurinol te verminderen en de excretie van allopurinol en metabolieten te verhogen worden gestart. Adequate hydratatie voor een optimale diurese en indien nodig, hemodialyse kunnen worden toegepast. Een specifiek antidotum is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen tegen jicht, Urinezuurproductieremmende middelen, ATC-code: M04AA01.

Werkingsmechanisme

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. Hierdoor worden urinezuur en uraat concentraties in het serum en urine verlaagd.

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.

Ook treedt een verlaging op van de vaak verhoogde purine biosynthese naar de normale fysiologische waarden. Het hypoxanthine dat accumuleert tijdens de behandeling met allopurinol wordt onmiddellijk omgezet tot inosine monofosfaat en vervolgens tot adenosine monofosfaat (AMP) en guanine monofosfaat (GMP). Verhoogde waarden van AMP en GMP resulteren in fysiologische feedbackremming van PRPP-amidotransferase, het eerste enzym van de purine biosynthese

Allopurinol vormt een ribonucleotide in kleine hoeveelheden (hoeveelheid in de lever <0,0001 mmol/l). Deze concentratie is te laag voor farmacologische activiteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol wordt snel geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. In studies is 30-60 minuten na toediening allopurinol in het bloed aangetoond. Schattingen van de biologische beschikbaarheid lopen uiteen van 67% tot 90%. Allopurinolpiekplasmaconcentraties treden doorgaans ongeveer 1,5 uur op na orale toediening van allopurinol, maar nemen snel af en zijn nauwelijks nog te bepalen na 6 uur. Piekconcentraties van oxipurinol

trede doorgaans op na 3-5 uur na orale toediening van allopurinol en deze houden langer aan. Er is geen absorptie vanuit de maag. De beste condities voor absorptie zijn aanwezig in het duodenum en bovenste deel van het jejunum.

De maximale serumconcentraties van allopurinol bij een standaard therapeutische dosis van 300 mg liggen tussen 1,0 µg/ml en 2,6 µg/ml, met een gemiddelde van 1,8 µg/ml, afhankelijk van de hoeveelheid en snelheid van de eerste first-pass omzetting naar oxipurinol. De corresponderende oxipurinol concentraties liggen tussen 5 µg/ml en 11 µg/ml, met een gemiddelde van 8,4 µg/ml.

Onder gestandaardiseerde omstandigheden in vrijwilligers, werden maximale plasmaconcentratie met een gemiddelde van 5,24 µg/ml oxipurinol gemeten na een enkele dosis van 300 mg allopurinol. De gemiddelde plasmaconcentratie oxipurinol was 3,78 µg/ml 24 uur na de orale toediening van 300 mg allopurinol. Vanwege de lange halfwaardetijd van oxipurinol treedt er accumulatie op na de start van de behandeling. Na ongeveer 1 week wordt er een evenwicht bereikt. Plasmaconcentraties aan het einde van een doseringsinterval nemen niet verder toe in patiënten met een gezonde nierfunctie. Na chronische toediening van 300 mg allopurinol aan vrijwilligers onder gestandaardiseerde condities, werd er een evenwicht van de plasmaconcentraties van oxipurinol bereikt na ongeveer 168 uur na start van de behandeling. De plasmaconcentraties oxipurinol in deze vrijwilligers waren gemiddeld 9,98 µg/ml. Echter, er was een grote interindividuele variatie in de gemeten plasmaconcentraties.

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

Allopurinol wordt snel geoxideerd door xanthine oxidase en aldehyde oxidase tot oxipurinol (halfwaardetijd ongeveer 2 uur). Oxipurinol is ook een remmer van xanthine oxidase, maar heeft minder affiniteit voor dit enzym.

Eliminatie

Allopurinol en de belangrijkste metaboliet oxipurinol hebben geen uitgesproken affiniteit voor de binding aan plasma-eiwitten. Eliminatie van allopurinol geschiedt voornamelijk via de nieren. Minder dan 10% van het onveranderde geneesmiddel wordt via de urine uitgescheiden. Ongeveer 20% van de ingenomen allopurinoldosis wordt binnen 48-72 uur via de feces uitgescheiden. Oxipurinol wordt onveranderd via de urine geëlimineerd na tubulaire reabsorptie.

In de waarden voor de eliminatiehalfwaardetijden zitten grote verschillen tussen individuen. Gerapporteerde waarden in gezonde vrijwilligers variëren van 18 tot 43 uur. In patiënten met een laag purinegehalte in het dieet, kan de eliminatiehalfwaardetijd van oxipurinol oplopen tot 70 uur. Patiënten met een verminderde nierfunctie daarentegen hebben een langere eliminatiehalfwaardetijd.

Vanwege het lange termijn effect dat specifiek is voor dit middel kan allopurinol eenmaal daags worden toegediend.

Urinezuur in de vorm van microkristallen of colloïden kunnen de kristalvorming van calciumoxalaat vanuit sterk verzadigde oplossingen bevorderen (heterogene nucleatie). Remmers van kristalvorming, die de vorming van calciumoxalaat stenen voorkomen en voornamelijk bestaan uit zure mucopolysacchariden, worden geremd als gevolg van hun interferentie met urinezuur (zelfs in concentraties van 3 mmol/l). In deze gevallen, wordt door de verlaging van de uitscheiding van urinezuur de vorming van calciumoxalaat stenen tegengegaan.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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 (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierexperimenten resulteerde de langdurige toediening van hoge doses allopurinol in de vorming van xanthine precipitaten, die leidden tot morfologische veranderingen in de urinewegen.

In vitro en *in vivo* studies hebben tot nu toe geen bewijs voor mutageniciteit of kankerverwekkend potentieel gevonden.

In preklinische studies werden in 1 van de 3 diersoorten (muis) teratogene effecten gezien bij doses van 50 mg/kg lichaamsgewicht op dag 10 van de zwangerschap.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Maïszetmeel
Crospovidon (Type A & B)
Povidon (K 30)
Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtige PVC-Aluminium blisterverpakking met 25, 30, 50, 90, 100 en 500 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Amarox Pharma B.V.
Rouboslaan 32
2252 TR Voorschoten
Nederland

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

Allopurinol AmaroX 100 mg tabletten: RVG 128225
Allopurinol AmaroX 300 mg tabletten: RVG 128227

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.8: 8 september 2023