SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Allopurinol CF 100 mg, tabletten
Allopurinol CF 200 mg, tabletten
Allopurinol CF 300 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Allopurinol CF 100 mg, tabletten: Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.
Allopurinol CF 200 mg, tabletten: Elke tablet bevat 200 mg allopurinol.
Allopurinol CF 300 mg, tabletten: Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstoffen met bekend effect:

Allopurinol CF 100 mg, tabletten: Elke tablet bevat 29,00 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Allopurinol CF 200 mg, tabletten: Elke tablet bevat 58,01 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Allopurinol CF 300 mg, tabletten: Elke tablet bevat 85,60 mg lactose (als lactosemonohydraat) en 1,50 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Allopurinol CF 100 mg, tabletten:
Witte tot gebroken witte, vlakke ronde tablet met afgeschuinde randen, met "0" en "21" gescheiden door een breukstreep aan de ene kant en "100" aan de andere kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Allopurinol CF 200 mg, tabletten
Witte tot gebroken witte, dubbelbolle ronde tablet, met “B2” aan een kant.

Allopurinol CF 300 mg, tabletten
Perzikkleurige, vlakke ronde tablet met afgeschuinde randen, met aan een kant "300" en "020" gescheiden door een breukstreep.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Allopurinol CF is geïndiceerd bij volwassenen om de vorming van uraat/urinezuur te verminderen onder omstandigheden waarin neerslagvorming van uraat/urinezuur reeds is opgetreden (bijv. artritis urica, tofi, nefrolithiase) of er een voorspelbaar klinisch risico is (bijv. behandeling van maligniteiten die eventueel kan leiden tot een acute uraatnefropathie).

De belangrijkste klinische aandoeningen waarbij afzetting van uraat/urinezuur kan optreden zijn:
- idiopatische jicht;
- urinezuurlithiase;
- acute uraatnefropathie;
- neoplastische ziekten en myeloproliferatieve ziekten met hoge celomzet, waarbij hoge urinezuurspiegels spontaan of door de cytotoxische behandeling ontstaan;
- bepaalde enzymstoornissen, welke kunnen leiden tot overproductie van uraat, bijvoorbeeld:
  - hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase, inclusief het syndroom van Lesch-Nyhan;
  - glucose-6-fosfatase, inclusief glycogeenstapelingsziekte;
  - fosforibosylpyrofosfaatsynthetase;
  - fosforibosylpyrofosfaatsamidotransferase;
  - adeninefosforibosyltransferase;

Allopurinol CF is geïndiceerd voor toepassing bij 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) nierstenen ten gevolge van deficiënte activiteit van adeninefosforibosyltransferase.

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

Kinderen en adolescenten tot 15 jaar
- 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

Volwassenen
Allopurinol dient in een lage dosering gestart te worden, bijvoorbeeld 100 mg/dag om het risico op bijwerkingen te verkleinen en mag pas verhoogd worden als de serumuraatreactie onvoldoende is. Extra voorzichtigheid is geboden bij een slechte nierfunctie (zie rubriek 4.2 Nierinsufficiëntie). Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen:

100-200 mg/dag bij lichte gevallen
300-600 mg/dag bij matig ernstige gevallen
700-900 mg/dag bij ernstige gevallen

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

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

Speciale populaties

Ouderen
Wegens het ontbreken van specifieke gegevens dient de laagste dosering, welke voldoende daling van de uraatspiegel geeft, te worden gebruikt. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de adviezen vermeld in rubriek 4.2 Nierinsufficiëntie en rubriek 4.4.

Nierinsufficiëntie
Daar allopurinol en zijn metabolieten door de nier worden uitgescheiden, kan nierinsufficiëntie leiden tot retentie van het middel en de metabolieten, met als gevolg een verlenging van de plasmahalfwaardetijden. Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor volwassenen:

Creatinineklaring (normaalwaarde 60 tot 120 ml/min)	**Dosering bij verminderde nierfunctie**
> 20 ml/min	normale dosis
10 tot 20 ml/min	100 tot 200 mg per dag
< 10 ml/min	100 mg/dag of langere toedieningsintervallen

Indien faciliteiten voor controle van de plasmaoxipurinolconcentratie beschikbaar zijn, dient de dosis te worden aangepast om plasmaoxipurinolspiegels onder 100 micromol/l te houden (15,2 mg/l).

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 zonder tussentijdse toediening.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met leverinsufficiëntie dienen verlaagde doseringen te worden gebruikt. 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 CF 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 alkaliniseren om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur te vergroten. De dosis allopurinol dient laag te worden gehouden.

Indien uraatnefropathie of andere pathologie de nierfunctie heeft aangetast, dienen de doseringsadviezen in rubriek 4.2 Nierinsufficiëntie te worden gevolgd.

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

Pediatrische patiënten
Kinderen en jongeren tot 15 jaar: 10-20 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot een maximum van 400 mg per dag verdeeld over 3 giften. Gebruik bij kinderen is zelden geïndiceerd met uitzondering van maligne aandoeningen (met name bij leukemie) en bepaalde enzymstoornissen, bijvoorbeeld Lesch-Nyhansyndroom.

<u>Wijze van toediening</u>

Allopurinol CF is voor oraal gebruik.
Het wordt aanbevolen de tabletten na de maaltijd in te nemen om de gastro-intestinale

verdraagbaarheid te verhogen.
Om gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen, moeten dagelijkse doses hoger dan 300 mg allopurinol in verdeelde doses worden gegeven. Er mag niet meer dan 300 mg allopurinol per keer worden gegeven.

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

Gelijktijdig gebruik van allopurinol en 6-mercaptopurine of azathioprine dient te worden vermeden aangezien er meldingen van fatale gevallen zijn gedaan (zie rubriek 4.5).

Overgevoeligheidssyndroom, Stevens-Johnsons syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en Stevens-Johnsons syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN).
Deze reacties zijn klinische diagnoses en de manier waarop ze zich klinisch presenteren blijft de basis voor de besluitvorming. Als zich op enig moment tijdens de behandeling dergelijke reacties voordoen, dient allopurinol onmiddellijk te worden gestaakt. Patiënten met het overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroïden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.8 `Bijwerkingen - Immuunsysteem aandoeningen en Huid- en onderhuid-aandoeningen').

HLA-B*5801-allel

Van het HLA-B*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. Het voorkomen van het HLA-B*5801-allel verschilt sterk tussen etnische bevolkingsgroepen: tot 20% bij Han-Chinezen, 8-15% bij de Thai, ongeveer 12% bij Koreanen en 1-2% bij mensen van Japanse of Europese afkomst. Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en moeten de voordelen 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 de eerste symptomen optreden.

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

Nier- en leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen doseringen te worden verlaagd. Patiënten die voor 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.

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 alkaliniseren om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur te vergroten.

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van diuretica, vooral thiazide, is in verband gebracht met een verhoogd risico op het ontwikkelen van allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties.

Asymptomatische hyperurikemie

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

Acute jichtaanvallen

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

In het begin van de behandeling met allopurinol kan, evenals bij uricosuric, een acute aanval van jichtartritis 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.

Xanthineneerslag

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, met een geringe kans op inklemming in de ureter.

Schildklieraandoeningen

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.

Hulpstoffen

Dit middel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Allopurinol CF 300 mg tabletten bevatten zonnegeel FCF. Dit kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine

Azathioprine wordt gemetaboliseerd tot 6-mercaptopurine, dat geïnactiveerd wordt door de werking van xanthine-oxidase. Wanneer 6-mercaptopurine of azathioprine gelijktijdig met allopurinol, een remmer van xanthine-oxidase, wordt toegediend, zal de remming van xanthine-oxidase de activiteit ervan verlengen. Serumconcentraties van 6-mercaptopurine of azathioprine kunnen toxische waarden bereiken, met levensbedreigende pancytopenie en myelosuppressie tot gevolg, wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met allopurinol worden toegediend. Daarom dient gelijktijdig gebruik van allopurinol en 6-mercaptopurine of azathioprine te worden vermeden. Als bepaald wordt dat gelijktijdige toediening van 6-mercaptopurine of azathioprine klinisch noodzakelijk is, dient de dosering tot een kwart (25%) van de gebruikelijke dosis 6-mercaptopurine of azathioprine te worden verlaagd en dient er voor frequente hematologische monitoring te worden gezorgd (zie rubriek 4.4). Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat ze tekenen of symptomen van beenmergsuppressie (onverklaarde bloeding of blauwe plek, zere keel, koorts) moeten melden.

Vidarabine (adenine-arabinoside)

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 metaboliet van allopurinol en op zichzelf ook therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als urinezuur. Geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken (bijv. probenecide, grote doses salicylaten), kunnen daarom ook de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan de therapeutische activiteit van allopurinol verminderen, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

Chloorpropamide

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

Cumarine-anticoagulantia

Er zijn zeldzame meldingen van een verhoogd effect van warfarine en andere coumarineanticoagulantia wanneer deze tegelijkertijd met allopurinol worden toegediend. Daarom

moeten alle patiënten die coumarineanticoagulantia gebruiken zorgvuldig gecontroleerd worden.

Fenytoïne

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

Theofylline

Remming van het metabolisme van theofylline is gemeld. Het mechanisme van 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 en amoxicilline

Er werd een verhoogde frequentie gemeld van huiduitslag bij patiënten die tegelijkertijd met ampicilline of amoxicilline en allopurinol werden behandeld in vergelijking met patiënten die deze twee geneesmiddelen niet kregen. De oorzaak werd niet vastgesteld. Het wordt echter aanbevolen om bij patiënten die worden behandeld met allopurinol een alternatief te gebruiken voor ampicilline of amoxicilline indien beschikbaar.

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.

Ciclosporine

Er zijn meldingen dat de plasmaconcentratie van ciclosporine verhoogd kan zijn bij gelijktijdige behandeling met 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 plasmadidanosine C_{max}- en AUC-waarden ongeveer verdubbeld bij gelijktijdige behandeling met allopurinol (300 mg per dag) zonder de eliminatiehalfwaardetijd te beïnvloeden. Bij gelijktijdig gebruik met allopurinol zou een dosisverlaging van didanosine nodig kunnen zijn.

Diuretica

Er zijn meldingen van een interactie tussen allopurinol en furosemide die resulteerde in verhoogde serumuraat- en plasma-oxipurinolconcentraties.

Er zijn meldingen van een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties wanneer allopurinol gelijktijdig met diuretica wordt gegeven, in het bijzonder bij thiaziden, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Angiotensine-converterend-enzymremmers (ACE-remmers)

Er zijn meldingen van een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties wanneer allopurinol gelijktijdig met ACE-remmers wordt gegeven, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie.

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 ontoereikende klinische gegevens over de veiligheid van allopurinol bij zwangere vrouwen, hoewel het al vele jaren algemeen wordt gebruikt zonder duidelijke negatieve gevolgen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft teratogene effecten uitgewezen in een enkele studie (zie rubriek 5.3).

Gebruik dit geneesmiddel alleen 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 metaboliet 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 of zijn metabolieten op de zuigeling die borstvoeding krijgt. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het effect van allopurinol op de vruchtbaarheid.

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

Allopurinol CF heeft matige invloed op het vermogen om machines te besturen en te gebruiken. 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

Voor dit geneesmiddel zijn geen recente 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 frequentiecategorieën 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 (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100, < 1/10)
Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bijwerkingen in verband met allopurinol komen zelden voor 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.

Tabel 1 - Tabel met samenvatting van bijwerkingen

Systeem/orgaan klasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zeer zelden	Furunkel
Systeem/orgaan klasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose[1]
		Granulocytose
		Aplastische anemie[1]
		Trombocytopenie[1]
		Leukopenie
		Leukocytose
		Eosinofilie
		Erytroblastopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid[2]
	Zeer zelden	Angio-immunoblastisch T-cel lymfoom[3]
		Anafylactische reactie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus
		Hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma
		Paralyse
		Ataxie
		Perifere neuropathie
		Paresthesie
		Slaperigheid
		Hoofdpijn
		Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract
		Verslechtering van het gezichtsvermogen
		Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Draaiduizeligheid

Systeem/orgaan klasse	**Frequentie**	**Bijwerking**
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris
		Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Soms	Braken[4]
		Misselijkheid[4]
		Diarree
	Zeer zelden	Hematemesis
		Steatorroe
		Stomatitis
		Veranderde stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Abnormale leverfunctietesten[5]
	Zelden	Hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis)[5]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse[6]
	Zeer zelden	Angio-oedeem[7]
		Toxicodermie
		Haaruitval
		Haarverkleuring
	Niet bekend	Lichenoïde geneesmiddelreactie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urolithiase
	Zeer zelden	Hematurie
		Azotemie
Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvruchtbaarheid bij de man
		Erectiestoornissen
		Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem
		Malaise
		Asthenie
		Pyrexie[8]
Onderzoeken	Vaak	Thyroïd stimulerend hormoon in het bloed verhoogd[9]

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

2. 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.

   Patiënten met het overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroïden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal nier- en/of leverfunctiestoornissen aanwezig. Dit is met name het

geval bij fatale afloop.

3. 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.
4. In vroege klinische studies zijn misselijkheid en braken gemeld. Recente rapporten veronderstellen dat deze reactie geen belangrijk probleem is en vermeden kan worden door allopurinol na de maaltijd in te nemen.

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

6. Huidreacties zijn de meest voorkomende reacties en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen jeukend, 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 wanneer dergelijke reacties optreden. 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. Na herstel van milde reacties kan allopurinol, indien gewenst, opnieuw gestart worden in een lage dosering (bijv. 50 mg/dag), 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 opnieuw huiduitslag optreedt, moet permanent met allopurinol gestopt worden aangezien ernstiger overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8 *Immuunsysteemaandoeningen*). Als SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, introduceer allopurinol dan niet opnieuw in verband met het potentieel voor een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis voor de besluitvorming.

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

8. Koorts komt voor met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie rubriek 4.8 *Immuunsysteemaandoeningen*).

9. Het optreden van verhoogd thyroïd stimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duidden op subklinische hypothyreoïdie.

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

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

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.

Behandeling

Massale absorptie van allopurinol kan leiden tot aanzienlijke remming van de activiteit van

xanthineoxidase, 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 handhaven, bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan hemodialyse worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antijichtmiddelen; Urinezuurproductie remmende middelen
ATC-code: M04AA01

Werkingsmechanisme

Allopurinol is een xanthine-oxidase remmer. Allopurinol en de belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxydaties van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert.

Farmacodynamische effecten

In aanvulling op de remming van het purine katabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperurikemie de de-novo purine biosynthese verminderd door een feed-back remming van hypoxanthineguaninefosforibosyltransferase. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Allopurinol is werkzaam na orale toediening en het wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste maagdarmkanaal. In studies is 30-60 minuten na toediening allopurinol in het bloed aangetoond. Schattingen van de biologische beschikbaarheid lopen uiteen van 67% tot 90%. Allopurinolpiekplasmaconcentraties treden doorgaans ongeveer 1,5 uur op na orale toediening van allopurinol, maar nemen snel af en zijn nauwelijks nog te bepalen na 6 uur. Piekconcentraties van oxipurinol treden doorgaans op na 3-5 uur na orale toediening van allopurinol en deze houden langer aan.

Distributie

Allopurinol wordt in verwaarloosbare mate gebonden aan plasma-eiwitten en veranderingen in de eiwitbinding zullen derhalve geen significante invloed op de klaring hebben. Het schijnbare verdelingsvolume van allopurinol is ongeveer 1,6 l/kg, hetgeen wijst op een relatief uitgebreide opname in de weefsels. Weefselconcentraties van allopurinol zijn niet gerapporteerd bij mensen, maar het is waarschijnlijk dat allopurinol en oxipurinol in de hoogste concentraties aanwezig zullen zijn in de lever en darmmucosa waar de xanthine-oxidase activiteit 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 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 geneesmiddel wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van 0,5-1,5 uur.

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

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

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 nierinsufficiëntie.

Farmacokinetiek bij ouderen

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 rubriek 5.2 *Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie*).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutageniteit

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.

Carcinogeniteit

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

Teratogeniteit

In één studie kregen muizen intraperitoneale doseringen toegediend van 50 of 100 mg/kg op dag 10 of 13 van de zwangerschap. Dit 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

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gepregelatineerd maïszetmeel
Lactosemonohydraat
Crospovidon
Povidon
Watervrij siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Zonnegeel FCF aluminiumlak (E110) *(alleen 300 mg)*

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Allopurinol CF 100 mg, tabletten
PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 20, 25, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

Allopurinol CF 200 mg, tabletten
PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 28, 30, 90 en 100 tabletten.

Allopurinol CF 300 mg, tabletten
PVC/Aluminium blisterverpakkingen met 20, 28, 30, 50, 60, 90 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

RVG 133506 Allopurinol CF 100 mg, tabletten
RVG 133509 Allopurinol CF 200 mg, tabletten
RVG 133510 Allopurinol CF 300 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 oktober 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST