ANSM - Mis à jour le : 24/02/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ALLOPURINOL TEVA 300 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Allopurinol..... 300 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient du lactose monohydraté équivalant à 171 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé blanc, rond, biconvexe, gravé « 2K1 2K1 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'allopurinol est indiqué chez les adultes, les enfants et les adolescents :

Adultes

- Hyperuricémie non contrôlée par un régime diététique, incluant les hyperuricémies secondaires de différentes étiologies et les complications cliniques des états hyperuricémiques, en particulier goutte récidivante, néphropathies uriques et pour le traitement et la prévention de la lithiase urique.

- Préventation des récidives de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques après échec des précautions hydrique, diététique et autres mesures habituelles.

Enfants et adolescents

- Hyperuricémie secondaire de différentes étiologies,

- Néphropathie urique lors du traitement d'une leucémie,

- Déficit enzymatique héréditaire, syndrome de Lesch-Nyhan (déficience partielle ou totale en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase) et déficit en adénine phosphoribosyltransférase.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie orale.

Adultes

2 à 10 mg/kg de poids corporel/jour soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères. Le traitement par allopurinol doit être instauré à faible dose, par exemple 100 mg/jour, afin de réduire le risque d'effets indésirables ; une augmentation de la dose ne doit être envisagée que si l'uricémie n'est pas diminuée de manière satisfaisante. Une prudence particulière s'impose en cas d'altération de la fonction rénale (voir Recommandations posologiques en cas de troubles rénaux).

Population pédiatrique (jusqu'à 15 ans)

10 à 20 mg/kg de poids corporel/jour sans dépasser la dose maximale de 400 mg par jour, fractionnés en 3 prises.

L'allopurinol est rarement indiqué chez l'enfant excepté en cas de pathologie maligne, en particulier en cas de leucémie et dans certains troubles enzymatiques, par exemple syndrome de Lesch-Nyhan.

Sujets âgés

Il n'y a pas de recommandations posologiques particulières à l'exception de l'utilisation de la plus faible dose assurant une diminution satisfaisante de l'uricémie. Voir les recommandations du paragraphe « Recommandations posologiques en cas de troubles rénaux » (voir également rubrique 4.4).

Recommandations posologiques en cas de troubles rénaux

Du fait de l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites par le rein, une altération de la fonction rénale peut donc entraîner la rétention de la molécule et/ou de ses métabolites. Les demi-vies plasmatiques peuvent alors être prolongées. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine selon le schéma suivant :

Clairance de la créatinine	**Posologie**
> 20 mL/min	Posologie usuelle
10-20 mL/min	100-200 mg par jour
10 mL/min	100 mg/jour ou augmentation de l'intervalle entre 2 prises

En cas d'insuffisance rénale, il faut veiller à utiliser la dose maximale de 100 mg/jour lors de l'instauration du traitement. Une augmentation de la dose ne doit être envisagée que si l'uricémie ou l'uraturie n'est pas diminuée de manière satisfaisante. En cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être préférable d'utiliser une dose inférieure à 100 mg/jour ou d'espacer les doses de 100 mg de plus d'un jour.

S'il est possible d'assurer un suivi de la concentration plasmatique d'oxipurinol, la posologie doit être adaptée de façon à maintenir les concentrations plasmatiques d'oxipurinol en dessous de 100 µmol/litre (15,2 µg/mL).

Recommandations posologiques en cas d'hémodialyse

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés lors d'une hémodialyse. Si la fréquence de dialyse est de deux à trois séances par semaine, il convient d'utiliser un schéma posologique alternatif en administrant 300 à 400 mg d'allopurinol immédiatement après chaque dialyse, sans autre administration entre les séances.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

La posologie devra être réduite chez l'insuffisant hépatique. Il est recommandé de contrôler périodiquement la fonction hépatique, en particulier au début du traitement.

Traitement des pathologies associées à une production élevée d'urate (par ex., néoplasmes, syndrome de Lesch-Nyhan)

Il est recommandé de corriger l'hyperuricémie et/ou l'hyperuraturie existantes par l'allopurinol avant d'initier le traitement par les cytotoxiques. Il est important d'assurer une hydratation adéquate afin de maintenir une diurèse optimale et accroître ainsi la solubilité de l'urate urinaire/acide urique par alcalinisation de l'urine. La posologie de l'allopurinol doit être aussi faible que possible.

En cas de néphropathie urique ou d'une autre pathologie affectant la fonction rénale, suivre les recommandations posologiques du paragraphe « *Recommandations posologiques en cas de troubles rénaux* ».

Ces recommandations permettront de réduire le risque de dépôt de xanthine et/ou d'oxipurinol susceptible de compliquer le tableau clinique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Conseil pour la surveillance : la posologie doit être adaptée en fonction de l'uricémie et l'uraturie qui doivent être contrôlées régulièrement.

Mode d'administration

L'allopurinol doit être pris par voie orale une fois par jour. Afin d'augmenter la tolérance gastro-intestinale, le médicament doit être pris après un repas. Si la posologie quotidienne dépasse 300 mg et qu'une intolérance gastro-intestinale est manifeste, il peut être approprié de répartir le schéma posologique sur la journée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée, car des cas d'issue fatale ont été signalés (voir rubrique 4.5)

Crises de goutte aiguës : ne jamais commencer un traitement par l'allopurinol avant régression complète d'une crise de goutte aiguë, car de nouvelles crises pourraient survenir.

Le déclenchement d'une crise aiguë de goutte peut survenir en début du traitement par l'allopurinol, comme avec tout agent uricosurique. Afin d'éviter le déclenchement d'une crise aiguë, un médicament anti-inflammatoire approprié ou la colchicine doit être associé au

traitement à l'allopurinol pendant au moins un mois. Consulter la littérature pour le détail des posologies utilisées et des précautions à prendre.

En cas de crise aiguë chez un patient traité par allopurinol, la dose doit être maintenue et la crise aiguë doit être traitée avec un anti-inflammatoire approprié.

L'allopurinol ne doit pas être prescrit à des patients traités par azathioprine ou 6-mercaptopurine, sauf si la dose de ces médicaments est réduite au quart de la dose précédemment prescrite (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale ou hépatique :

La posologie doit être réduite chez les insuffisants hépatiques ou rénaux (voir rubrique 4.2).

Les patients atteints d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque traités, par exemple par diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, peuvent être également atteints d'une altération de la fonction rénale. Chez ces patients, l'allopurinol doit être utilisé avec précaution.

De façon générale, l'hyperuricémie *asymptomatique* n'est pas en soi une indication au traitement par l'allopurinol. Une modification des apports hydriques et diététiques associée à l'élimination du facteur déclenchant peuvent permettre de corriger cette hyperuricémie.

Lithiase xanthique : en cas de formation accrue d'acide urique (par exemple dans le cadre de pathologies malignes et de leur traitement, dans le syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration urinaire de xanthine peut, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour induire la formation de lithiases dans les voies urinaires. Afin d'éviter ce risque, une diurèse importante doit être assurée par une hydratation adéquate.

Calculs rénaux d'acide urique : le traitement par allopurinol peut conduire à la dissolution de volumineux calculs d'acide urique, avec pour conséquence résiduelle, une possibilité d'obstruction de l'uretère.

Dans le traitement de la goutte et des lithiases uriques, le volume d'urine produit doit être d'au moins 2 litres par jour et le pH urinaire doit être maintenu entre 6,4 et 6,8.

Syndrome d'hypersensibilité, syndrome de Steven-Johnson et nécrolyse épidermique toxique : les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de nombreuses manières différentes, exanthème maculo-papuleux, syndrome d'hypersensibilité (aussi connu sous le nom de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET).

Ces réactions sont des diagnostics cliniques, et leurs présentations cliniques restent la base de la prise de décision. Si une telle réaction survient à n'importe quel stade du traitement, l'allopurinol doit être arrêté immédiatement. Une ré-exposition ne doit pas être tentée chez les patients sujets au syndrome d'hypersensibilité, au syndrome de Steven-Johnson et à la nécrolyse épidermique toxique. Des corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour surmonter des réactions d'hypersensibilité cutanées (voir rubrique 4.8 – Affections du système immunitaire et Affections de la peau et du tissu sous-cutané).

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique et l'utilisation concomitante de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, peuvent constituer un risque accru de réactions d'hypersensibilité, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, associées à l'allopurinol. Une vigilance particulière vis-à-vis des signes de syndrome d'hypersensibilité ou de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique est nécessaire. Le patient doit être informé d'interrompre immédiatement et définitivement le traitement à la première manifestation de ces symptômes (voir rubrique 4.8).

Allèle HLA-B*5801 :

Il a été démontré que l'allèle HLA-B*5801 est associé au risque de développement du syndrome d'hypersensibilité, du syndrome de Steven-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique liés à l'allopurinol. La fréquence de l'allèle HLA-B*5801 varie beaucoup selon les populations ethniques : jusqu'à 20% dans la population chinoise Han, 8-15 % dans la population thaïlandaise, environ 12% dans la population coréenne et 1 à 2 % des individus d'origine européenne et japonaise.

Le dépistage du HLA-B*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients.

Si le patient est reconnu comme porteur de l'allèle HLA-B*5801 (particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïe ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Dans ce cas, une vigilance supplémentaire sera apportée aux signes de syndrome d'hypersensibilité, ou de SSJet de la nécrolyse épidermique toxique et le patient doit être informé de la nécessité d'arrêter le traitement immédiatement à l'apparition des premiers symptômes (voir rubrique 4.8).

Un SSJ ou une nécrolyse épidermique toxique peut également survenir chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B*5801, indépendamment de leur origine ethnique.

Affections de la thyroïde :

Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 ?IU/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est requise lors d'utilisation d'allopurinol chez des patients qui présentent une altération de la fonction thyroïdienne.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

6-mercaptopurine et azathioprine : L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui est inactivée par l'action de la xanthine oxydase. Lorsque la 6-mercaptopurine et l'azathioprine sont administrées en même temps que l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'inhibition de la xanthine oxydase prolonge leur activité. En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'allopurinol, les concentrations sériques de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine

peuvent atteindre des niveaux toxiques et ainsi entraîner une pancytopénie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit par conséquent être évitée. S'il est établi que la co-administration avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine est cliniquement nécessaire, la posologie doit être réduite à un quart (25%) de la dose habituelle de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et une surveillance hématologique fréquente doit être assurée (voir rubrique 4.4). Les patients doivent être avisés de signaler tout signe ou symptôme de myélosuppression (ecchymoses ou saignements inexpliqués, maux de gorge, fièvre).

Vidarabine (adénine arabinoside) :

La demi-vie plasmatique de la vidarabine semble être allongée en présence d'allopurinol. La prudence est recommandée en cas d'association afin de déceler tout effet toxique accru.

Salicylates et uricosuriques :

L'oxipurinol, principal métabolite actif de l'allopurinol, est excrété par le rein de manière similaire aux urates. Les médicaments ayant une activité uricosurique, comme le probénécide, ou des doses élevées de salicylate, peuvent augmenter l'excrétion de l'oxipurinol. Ceci peut diminuer l'activité thérapeutique de l'allopurinol. Il convient d'évaluer l'importance clinique de cet effet au cas par cas.

Chlorpropamide :

Risque d'hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale entre l'allopurinol et le chlorpropramide. Une adaptation de la posologie du chlorpropamide peut être nécessaire pendant le traitement par allopurinol.*Anticoagulants coumariniques :*

Dans de rares cas, une augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques a été rapportée en cas d'administration concomitante d'allopurinol. Les patients traités par anticoagulants doivent donc faire l'objet d'une surveillance particulière.

Phénytoïne :

L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais les conséquences cliniques sont inconnues.

Théophylline :

Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme d'interaction peut s'expliquer par l'implication de la xanthine oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez l'être humain. La concentration plasmatique de la théophylline doit être contrôlée en début de traitement par l'allopurinol ou lors de l'augmentation de la posologie d'allopurinol.

Ampicilline/amoxicilline :

Un risque accru d'exanthème a été rapporté chez les patients recevant simultanément de l'allopurinol et de l'ampicilline ou de l'amoxicilline, par comparaison à des patients non traités par cette association. Bien que la cause n'en ait pas été identifiée, il est recommandé de choisir, dans la mesure du possible, un autre anti-infectieux que l'ampicilline ou l'amoxicilline pour les patients traités par allopurinol.

Cytostatiques :

Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules..

Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.

Ciclosporine :

Une augmentation de la concentration plasmatique de ciclosporine en cas d'association avec l'allopurinol a été rapportée. Il convient de prendre en compte la possibilité d'une toxicité accrue de la ciclosporine en cas d'administration concomitante.

Didanosine :

Il a été observé chez des volontaires sains et des patients infectés par le VIH traités de façon concomitante par didanosine et par allopurinol (300 mg/jour), un doublement approximatif des valeurs de C_{max} plasmatique et d'ASC de la didanosine sans que la demi-vie en soit affectée. La co-administration de ces deux médicaments n'est généralement pas recommandée. Si l'association ne peut être évitée, une diminution de la dose de didanosine peut être requise et les patients doivent être étroitement surveillés.

Diurétiques

Une interaction entre l’allopurinol et le furosémide responsable d’une augmentation des concentrations sériques d’urates et des concentrations plasmatiques d’oxipurinol, a été signalée.

Une augmentation du risque d’hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d’allopurinol et de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, spécialement dans l’insuffisance rénale.

Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IEC) :

Un risque accru de réactions cutanées a été rapporté chez les patients recevant simultanément de l'allopurinol et des IEC, en particulier en cas d'insuffisance rénale chronique.

Hydroxyde d'aluminium :

La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes pour évaluer l'innocuité de l'allopurinol au cours de la grossesse. Des études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont donné des résultats contradictoires (voir rubrique 5.3).

L'allopurinol ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf s'il n'existe aucune alternative plus sûre ou que la pathologie à traiter constitue en soi un risque pour la mère et l'enfant.

Allaitement

L'allopurinol et son métabolite l'oxypurinol sont excrétés dans le lait maternel humain.

Des concentrations de 1,4 mg/L d'allopurinol et de 53,7 mg/L d'oxypurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez une femme traitée par 300 mg/jour d'allopurinol. Cependant, l'effet de l'allopurinol ou de ses métabolites chez le nourrisson allaité n'est pas connu.

L'allopurinol est déconseillé pendant l'allaitement. Il convient de décider de l'arrêt de l'allaitement ou de l'arrêt/abstention du traitement par allopurinol en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'allopurinol pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables tels que vertiges, somnolence et ataxie, il convient de prévenir les patients susceptibles de conduire un véhicule, d'utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses, avant de s'assurer que l'allopurinol n'entraîne pas une baisse des capacités de réactions chez ces patients.

4.8. Effets indésirables

Il n'existe pas de données cliniques récentes permettant de déterminer exactement la fréquence des effets indésirables liés à l'allopurinol.

L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de la dose d'allopurinol administrée et d'association avec d'autres médicaments.

La fréquence des effets indésirables indiqués ci-après représente des taux estimés : pour la plupart des effets indésirables, il n'existe pas de données appropriées permettant de calculer l'incidence. Les fréquences des effets indésirables établies à partir des données post-commercialisation sont définies comme rares ou très rares. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention suivante :

- Très fréquent (? 1/10) ;
- Fréquent (? 1/100, 1/10) ;
- Peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ;
- Rare (? 1/10 000, 1/1 000) ;
- Très rare (1/10 000) ;
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

L'incidence des effets indésirables augmente en cas d'altération des fonctions rénale et/ou hépatique.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Réaction indésirable**
Infections et infestations	Très rare	Furonculose

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare	Agranulocytose[1], Thrombocytopénie[1], Aplasie médullaire[1], Leucopénie, Leucocytose, Eosinophilie, Erythroblastopénie chronique acquise.
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité[2]
	Très rare	Lymphadénopathie angio? immunoblastique[3]
		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très rare	Diabète sucré
		Hyperlipidémie
Affections psychiatriques	Très rare	Dépression
Affections du système nerveux	Très rare	Coma Paralysie Ataxie Neuropathie périphérique Paresthésies Somnolence Céphalée
		Altération du goût.
Affections oculaires	Très rare	Cataracte Troubles visuels
		Troubles maculaires
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Très rare	Vertiges
Affections cardiaques	Très rare	Angine de poitrine
		Bradycardie
Affections vasculaires	Très rare	Hypertension

Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	Douleur épigastrique
		Nausées[4]
		Diarrhée
		Vomissements[4]
	Très rare	Hématémèse
		Stéatorrhée
		Stomatite
		Modification du comportement intestinal
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Augmentation asymptomatiques des taux des enzymes hépatiques [5]
	Rare	Hépatite (incluant nécrose hépatique et hépatite granulomateuse)[5]
Affections de la peau et du tissu sous?cutané	Fréquent	Rash
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique[6]
	Très rare	Angio-œdème[7]
		Eruption médicamenteuse fixe,
		Alopécie
		Décoloration des cheveux
	Fréquence indéterminée	Réaction lichénoïde médicamenteuse
Affections musculo-squelettiques et systémique	Très rare	Douleur musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Lithiase urinaire
	Très rare	Hématurie
		Urémie

Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Infertilité chez l'homme Trouble de la fonction érectile Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très rare	Œdème Malaise général Asthénie Fièvre[8]
Investigations	Fréquent	Augmentation du taux sanguin de thyréostimuline(TSH)[9]

[1]De très rares cas de thromcytobopénie, d'agranulocytose et d'aplasie médullaire, en particulier chez des personnes atteintes d'insuffisance rénale et/ou hépatique, ont été rapportés. Une surveillance particulière chez ce groupe de patients doit être instaurée.

[2]De graves réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions cutanées associées à une exfoliation, de la fièvre, une lymphadénopathie, une arthralgie et/ou une éosinophilie, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) surviennent rarement (voir « Affections de la peau et du tissu sous-cutané »).

Des effets indésirables associant vascularite et réaction tissulaire peuvent se manifester de diverses manières : hépatite, insuffisance rénale, cholangite aiguë, calculs de xanthine et, très rarement, épilepsie. Des cas très rares de choc anaphylactique ont été rapportés. Si ces réactions surviennent, l'allopurinol doit être *immédiatement et définitivement arrêté*, quel que soit le stade du traitement.

Les corticoïdes peuvent permettre de maîtriser les réactions cutanées d'hypersensibilité.

Un trouble d'hypersensibilité de plusieurs organes retardée (connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)) avec fièvre, rash, vascularite, lymphadénopathie, pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépato-splénomégalie, anomalies des tests de la fonction hépatique et syndrome de fuite du conduit biliaire (destruction et disparition des canaux biliaires intra-hépatiques) se produisant dans diverses combinaisons.

D'autres organes peuvent aussi être affectés (comme le foie, les poumons, les reins, le pancréas, le myocarde et le colon). Si de telles réactions se produisent, à n'importe quel stade du traitement, l'allopurinol doit être arrêté immédiatement et définitivement.

Lorsque les réactions d'hypersensibilité généralisées sont survenues, des troubles hépatiques et/ou rénaux se sont généralement présentés en particulier lorsque l'issue a été fatale.

[3]Une lymphadénopathie angio-immunoblastique a été décrite, très rarement, après biopsie d'une lymphadénopathie généralisée. Elle semble réversible à l'arrêt de l'allopurinol.

[4]Dans d'anciennes études cliniques, des nausées et des vomissements ont été rapportés. La tolérance gastro-intestinale est améliorée en administrant l'allopurinol après les repas.

[5]Il a été rapporté des cas d'altération de la fonction hépatique sans autre signe notable de réaction d'hypersensibilité plus généralisée.

[6]Les réactions cutanées sont les plus fréquentes et elles peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Elles peuvent être de type prurit ou exanthème maculopapuleux avec desquamation et démangeaison occasionnelle ou, plus rarement, avec exfoliation, comme dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET).

Dans ces cas, il convient d'interrompre immédiatement le traitement par l'allopurinol. Le risque de survenue de SSJ et de NET, ou d'autres réactions d'hypersensibilité graves, est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement. Les meilleurs résultats dans la prise en charge de telles réactions sont liés à un diagnostic précoce et à l'arrêt immédiat du médicament suspect. L'allèle HLA-B*5801 s'est avéré associé au risque de présenter un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ/NET lié à l'allopurinol. L'utilisation du génotypage en tant qu'outil diagnostique permettant de prendre les décisions de traitement par allopurinol n'a pas été établie.

Dans le cas d'une réaction légère, l'allopurinol peut être réinstauré, si besoin après complète guérison, à une posologie peu élevée (par ex., 50 mg par jour), et augmentée progressivement. En cas de réapparition du rash, renoncer définitivement à utiliser l'allopurinol, étant donné le risque d'apparition de réactions d'hypersensibilité plus sévères (voir « Affections du système immunitaire »). Si un SSJ/NET ou d'autres réactions d'hypersensibilité graves ne peuvent être écartés, NE PAS réintroduire l'allopurinol à cause du risque de survenue de réaction sévère, voire fatale.Le diagnostic clinique de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / nécrolyse épidermique toxique (NET) reste la base de la décision. Si ce type de réaction se produit à un moment quelconque au cours du traitement, l'allopurinol doit être interrompu *immédiatement et de façon permanente*.

[7]Des angio-œdèmes ont été rapportés avec et sans signes et symptômes de réaction d'hypersensibilité généralisée.

[8]Des cas de fièvre survenant avec ou sans symptômes d'une réaction d'hypersensibilité généralisée consécutive au traitement par allopurinol ont été rapportés (voir Affections du système immunitaire).

[9]L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyréostimuline (TSH) dans les études concernées n'avait aucun impact sur les taux de T4 libre, ou indiquait une hypothyroïdie subclinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Des cas sans effets indésirables ont été observés, pour des doses allant jusqu'à 22,5 g d'allopurinol. Les symptômes et les signes rapportés chez un patient ayant ingéré 20 g d'allopurinol incluaient nausées, vomissements, diarrhées et vertiges. La prise en charge symptomatique a permis la guérison du patient. L'absorption massive d'allopurinol peut entraîner une inhibition considérable de l'activité de la xanthine oxydase. Celle-ci ne devrait pas entraîner d'effets indésirables sauf si elle affecte des médicaments concomitants, en particulier la 6-mercaptopurine et/ou l'azathioprine. Une hydratation adéquate, permettant de maintenir une diurèse optimale, facilite l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites. Le cas échéant procéder à une hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la synthèse de l'acide urique, code ATC : M04AA01.

Mécanisme d’action

L'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol et son métabolite principal, l'oxypurinol, entraînent la diminution des concentrations plasmatique et urinaire de l'acide urique par inhibition de la xanthine oxydase, enzyme qui catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique.

Chez la plupart des patients hyperuricémiques, en complément de l'inhibition du catabolisme des purines, l'allopurinol ralentit leur métabolisme par un mécanisme de feed-back via l'inhibition de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'allopurinol administré par voie orale est rapidement absorbé dans les voies digestives supérieures et peut être détecté dans le plasma 30 à 60 minutes après sa prise. La biodisponibilité est de l'ordre de 67 à 90 %. L'allopurinol atteint habituellement un pic plasmatique 1,5 heure environ après l'administration orale mais les concentrations chutent rapidement et sont à peine détectables 6 heures après. Le pic plasmatique d'oxypurinol survient généralement 3 à 5 heures après l’administration orale d'allopurinol et subsiste plus longtemps.

Distribution

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques étant limitée, les variations de la liaison protéinique ne provoquent pas de modification significative de la clairance. Le volume de distribution apparent de l'allopurinol est d'environ 1,6 litre/kg, ce qui suggère l'existence d'une absorption tissulaire relativement importante. Les concentrations tissulaires d'allopurinol chez l'homme ne sont pas connues mais il est probable que les concentrations maximales d'allopurinol et d'oxypurinol se retrouvent dans le foie et la muqueuse intestinale, où l'activité de la xanthine oxydase est intense.

Biotransformation

Le principal métabolite de l’allopurinol est l’oxypurinol. Les autres métabolites de l'allopurinol incluent l'allopurinol-riboside et l'oxipurinol-7 riboside.

Elimination

Environ 20 % de l'allopurinol absorbé sont éliminés par les fèces en 48 à 72 heures. L'allopurinol est métabolisé essentiellement en oxypurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec moins de 10 % d'allopurinol inchangés excrétés dans les urines. La demi-vie plasmatique de l’allopurinol est d'environ 0,5 à 1,5 heure.

L’oxypurinol est un inhibiteur moins puissant de la xanthine oxydase que l’allopurinol, mais la demi-vie plasmatique de l’oxypurinol est beaucoup plus longue. Celle-ci est estimée entre 13 et 30 heures chez l’homme. Par conséquent, une dose quotidienne unique d’allopurinol permet de maintenir une inhibition efficace de la xanthine oxydase pendant une période de 24 heures. Les patients présentant une fonction rénale normale accumuleront progressivement l’oxypurinol jusqu’à ce qu’une concentration plasmatique à l’état l’équilibre d’oxypurinol soit atteinte. Ces patients, traités par 300 mg d’allopurinol par jour, présenteront généralement des concentrations plasmatiques d’oxypurinol de 5 à 10 mg/litre.

L'oxypurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa réabsorption tubulaire lui confère une demi-vie d'élimination prolongée, comprise entre 13,6 et 29 heures. Les valeurs rapportées pour la demi-vie d'élimination vont de 13,6 à 29 heures. Les écarts importants entre ces valeurs peuvent s'expliquer par des variations dans les protocoles d'études et/ou la clairance de la créatinine des patients.

Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal :

La clairance de l'allopurinol et de l'oxypurinol étant fortement diminuée chez l'insuffisant rénal, le taux plasmatique est augmenté en cas de traitement prolongé. En cas d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine comprise entre 10 et 20 mL/min, des concentrations plasmatiques d'oxypurinol d'environ 30 mg/L après un traitement prolongé par 300 mg d'allopurinol par jour ont été rapportées.

Ceci correspond approximativement à la concentration qui serait obtenue avec des doses de 600 mg/jour chez les patients ayant une fonction rénale normale. Il convient donc de réduire la posologie chez l'insuffisant rénal.

Pharmacocinétique chez les patients âgés :

La pharmacocinétique de la substance active n'est pas modifiée, excepté en cas d'insuffisance rénale (voir « Pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal »).

5.3. Données de sécurité préclinique

Mutagenèse et cancérogenèse

Des études cytogénétiques ont montré que l'allopurinol n'induisait pas d'aberration chromosomique dans les cellules sanguines humaines *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 100 ?g/mL, et *in vivo* à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour, sur une période moyenne de 40 mois.

L'allopurinol ne produit pas de composés nitroso *in vitro* ou n'influence pas la transformation des lymphocytes *in vitro*.

Les données issues d'études biochimiques, et d'autres études cytologiques, suggèrent fortement que l'allopurinol n'exerce aucun effet délétère sur l'ADN à quelque stade que ce soit du cycle cellulaire, et qu'il n'est pas mutagène.

Aucun signe d'effets cancérigènes n'a été observé chez les souris et les rats traités par allopurinol pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Tératogénicité

Lors d'une étude chez la souris, des malformations fœtales ont été relevées après l'administration intrapéritonéale aux 10^{e} et 13^{e} jours de gestation de doses de 50 ou 100 mg/kg. En revanche, aucune malformation n'a été constatée lors d'une étude analogue menée chez la rate soumise à une dose de 120 mg/kg au 12^{e} jour de la gestation. Des études effectuées à des doses d'allopurinol élevées, administrées entre les 8^{e} et 16^{e} jours de gestation chez la souris (jusqu'à 100 mg/kg/jour), la rate (200 mg/kg/jour) et la lapine (jusqu'à 150 mg/kg/j), n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

De même, des études d'embryotoxicité menées *in vitro* sur des cultures de glandes salivaires prélevées chez des fœtus de souris permettent de supposer que l'allopurinol est dépourvu d'effets embryotoxiques et de toxicité chez les femelles gravides.

Dans des études menées sur des animaux, l'administration à long terme de doses élevées d'allopurinol a entraîné la formation de précipités de xanthine (urolithiase) qui a entraîné des

modifications morphologiques du tractus urinaire.

A l'exception des données présentées dans les autres rubriques du RCP, il n'existe aucune autre donnée préclinique considérée comme pertinente pour ce qui est de la sécurité clinique du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, amidon de maïs, cellulose en poudre, carboxyméthylamidon sodique (type A), laurilsulfate de sodium, povidone K30, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Flacons (PEHD)

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

A conserver dans l’emballage d’origine.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l’abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium)

20, 28, 30, 50, 60, 50 × 1, 60, 90, 98, 100, 105 ou 500 comprimés.

Flacons (PEHD)

30 comprimés en flacon de 35 mL ou 100 comprimés en flacon de 100 mL.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 496 235 1 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 236 8 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 237 4 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 238 0 8 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 239 7 6 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 496 240 5 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 624 1 1 : 50x1 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 625 8 9 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 626 4 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 727 2 0 : 105 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 578 627 0 1 : 500 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 279 760 0 1 : 30 comprimés en flacon de 35 mL (PEHD).
- 34009 279 761 7 9 : 100 comprimés en flacon de 100 mL (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.