

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAG-Allopurinol

Comprimés d'allopurinol, USP

Comprimés à 100, 200 et 300 mg, voie orale

USP

Inhibiteur de la xanthine oxydase

Angita Pharma Inc.
1310, rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
29 Octobre 2018

Date de révision :
1 sept 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 266474

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	09/2022
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	09/2022
7 Mises en garde et précautions	09/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	09/2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mode d'action... ..	15
10.2	Pharmacodynamie	15
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		18
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	18
14	ESSAIS CLINIQUES.....	18
14.3	Études de biodisponibilité comparative.....	18
15	MICROBIOLOGIE.....	19
16	16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		21

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

AG-Allopurinol(allopurinol) est indiqué :

- dans le traitement de la goutte primaire ou secondaire à une hyperuricémie, concomitante à des dyscrasies sanguines et à leur traitement;
- dans le traitement des néphropathies primaires ou secondaires liées à l'acide urique, avec ou sans signes ou symptômes concomitants de goutte;
- comme prophylaxie, pour prévenir les dépôts d'urate dans les tissus ou les calculs rénaux chez les patients atteints de leucémie, de lymphomes ou d'autres tumeurs malignes, qui reçoivent un traitement antinéoplasique (radiothérapie ou médicaments cytotoxiques) susceptible de faire augmenter l'uricémie; dans le traitement et la prophylaxie des néphropathies uratiques aiguës et de l'insuffisance rénale qui s'ensuit chez les patients atteints d'une maladie néoplasique particulièrement vulnérables à l'hyperuricémie et à la formation de calculs d'acide urique (notamment après une radiothérapie ou l'administration de médicaments antinéoplasiques);
- comme traitement pour prévenir la survenue et la récurrence de calculs ou de gravier d'acide urique et pour prévenir la lithiase calcique dans les reins des patients atteints d'hyperuricémie et/ou d'hyperuricosurie.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : AG-Allopurinol(allopurinol) est contre-indiqué chez les enfants, sauf s'ils sont atteints du syndrome de Lesch-Nyhan ou d'une hyperuricémie secondaire à des tumeurs malignes, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans d'autres contextes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Selon les données probantes tirées de l'expérience clinique, l'utilisation du médicament chez des personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

AG-Allopurinol(allopurinol) est contre-indiqué :

- chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- chez les femmes qui allaitent;
- chez les enfants (sauf chez les patients atteints d'hyperuricémie consécutive à des tumeurs malignes ou atteints du syndrome de Lesch-Nyhan).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- L'administration d' AG-Allopurinol (allopurinol) doit être interrompue dès l'apparition d'une éruption cutanée, car celle-ci peut, dans certains cas, être suivie d'une réaction dermatologique/d'un syndrome d'hypersensibilité, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Adultes : AG-Allopurinol(allopurinol) est administré par voie orale. La quantité totale quotidienne de médicament requise doit être divisée en une à trois doses. Les doses quotidiennes d'AG-Allopurinol (allopurinol) allant jusqu'à 300 mg inclusivement peuvent être prises une fois par jour après un repas. Les quantités plus élevées doivent être fractionnées en plusieurs doses ne dépassant pas 300 mg chacune. Notons qu'AG-Allopurinol(allopurinol) est généralement mieux toléré s'il est pris après les repas.

Traitement de la goutte : La dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) varie selon la gravité de la maladie. La dose minimale efficace est comprise entre 100 et 200 mg. La moyenne est de 200 à 300 mg/jour pour les patients atteints de goutte légère, de 400 à 600 mg/jour pour les patients atteints de goutte tophacée modérément grave et de 700 800 mg dans les cas graves. La dose maximale recommandée est de 800 mg/jour chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Étant donné qu'il n'existe aucune méthode simple de mesurer des concentrations sanguines d'AG-Allopurinol (allopurinol), il est possible d'établir de manière optimale la dose et la fréquence posologique suffisantes pour maintenir un taux d'acide urique sérique dans l'intervalle normal en se servant du taux d'acide urique sérique comme indice.

Une fois que la dose quotidienne d'AG-Allopurinol(allopurinol) nécessaire pour produire le taux d'acide urique sérique souhaité est établie, cette dose doit être maintenue jusqu'à ce que le taux d'acide urique sérique indique la nécessité d'un ajustement posologique.

Les taux d'urate sérique normaux sont obtenus en une à trois semaines. La limite supérieure normale est d'environ 6 mg/dL pour les hommes et les femmes ménopausées, et de 5 mg/dL pour les femmes en préménopause. En choisissant la dose adéquate, et en prescrivant à certains patients des agents uricosuriques, on peut réduire le taux d'acide urique sérique à une valeur normale et, au besoin, le maintenir à seulement 2 à 3 mg/dL. Le traitement associant AG-Allopurinol(allopurinol) et des agents uricosuriques entraîne souvent une réduction de la posologie des deux agents.

Pour réduire le risque de crises de goutte aiguës durant les premiers stades du traitement par AG-Allopurinol (allopurinol), on recommande de commencer par une faible dose (100 à 200 mg par jour) et de l'augmenter à des intervalles hebdomadaires de 100 mg jusqu'à l'atteinte d'un taux d'acide urique sérique inférieur ou égal à 6 mg/dL environ. Il faut administrer une dose d'entretien de colchicine à titre prophylactique au début du traitement par l'allopurinol; il est aussi conseillé de boire beaucoup de liquide.

Chez les patients sous agents uricosuriques, colchicine et/ou anti-inflammatoires, il serait sage de

poursuivre le traitement pendant qu'on ajuste la posologie de l'allopurinol, jusqu'à ce qu'un taux d'acide urique sérique normal soit atteint et que les crises de goutte aiguës aient disparu pendant plusieurs mois. Au besoin, le patient peut ensuite passer à l'allopurinol en monothérapie.

Pour la prévention de la néphropathie liée à l'acide urique pendant le traitement vigoureux d'une maladie néoplasique : Un traitement quotidien par 600 à 800 mg pendant deux ou trois jours est recommandé avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Le traitement doit se poursuivre à une posologie ajustée selon le taux d'acide urique sérique jusqu'à l'élimination du risque d'hyperuricémie ou d'hyperuricosurie.

Le traitement par AG-Allopurinol(allopurinol) peut se poursuivre lors du traitement antimitotique pour la prophylaxie de l'hyperuricémie, qui peut se produire durant des crises naturelles liées à la maladie. Pour le traitement à long terme, 300 à 400 mg d'AG-Allopurinol(allopurinol) par jour sont généralement suffisants pour maîtriser le taux d'acide urique sérique.

Il est essentiel que la diurèse quotidienne soit de 2 L ou plus pendant le traitement par l'allopurinol, et il est souhaitable que le pH de l'urine soit neutre ou alcalin.

Prophylaxie de la lithiase rénale du calcium : La dose initiale recommandée d'AG-Allopurinol(allopurinol) pour la prévention des calculs calciques récurrents est comprise entre 200 et 300 mg par jour, en une dose ou en plusieurs doses. Le traitement doit se poursuivre indéfiniment. Certains patients ont reçu des doses d'entretien de 200 à 300 mg par jour pendant plus de sept ans. Dans d'autres cas, la posologie d'entretien peut être réduite à 100 à 200 mg par jour.

Enfants (< 18 ans) : AG-Allopurinol(allopurinol) est contre-indiqué chez les enfants, sauf pour le traitement de l'hyperuricémie secondaire associée aux tumeurs malignes et au syndrome de Lesch-Nyhan. AG-Allopurinol(allopurinol) doit être administré à des doses de 10 mg/kg/jour. La réponse doit être évaluée après environ 48 heures par le dosage de l'acide urique sérique et/ou des taux d'acide urique urinaire, et par l'ajustement de la dose au besoin. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Personnes âgées (> 65 ans) : En l'absence de données spécifiques, il faut utiliser la plus petite dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) procurant une réduction satisfaisante du taux d'urate.

Insuffisance rénale : Étant donné qu'AG-Allopurinol(allopurinol) et ses métabolites sont uniquement excrétés par voie rénale, l'accumulation du médicament peut survenir en cas d'insuffisance rénale; la dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) doit donc être réduite en conséquence. Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 10 mL/min, une dose quotidienne de 200 mg d'AG-Allopurinol(allopurinol) convient. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg. En cas d'insuffisance rénale extrême (clairance de la créatinine inférieure à 3 mL/min), un prolongement de l'intervalle entre les doses peut aussi être nécessaire. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Insuffisance hépatique : Des doses réduites doivent être administrées aux patients atteints d'insuffisance hépatique. Des tests périodiques de la fonction hépatique sont recommandés durant les premiers stades du traitement. L'administration du médicament doit être interrompue en cas d'anomalies accrues de la fonction hépatique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, lui demander de la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque temps de prendre la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de reprendre son schéma posologique habituel.

5 SURDOSE

L'ingestion de jusqu'à 22,5 g d'allopurinol sans effet indésirable a été signalée. Des symptômes et des signes comme les nausées, les vomissements, la diarrhée et les étourdissements ont été notés chez un patient qui avait pris 20 g de l'allopurinol. Il s'est rétabli après l'instauration de mesures de soutien.

L'absorption massive de l'allopurinol peut grandement inhiber l'activité de la xanthine oxydase, ce qui ne devrait pas impliquer d'effets indésirables à l'exception d'une interaction avec un médicament concomitant, surtout avec la mercaptopurine et/ou l'azathioprine. Normalement, aucun traitement n'est requis à condition que l'utilisation du médicament soit interrompue et qu'une hydratation adéquate soit maintenue afin de faciliter l'excrétion du médicament. On peut recourir à une hémodialyse au besoin. Cependant, si d'autres formes de souffrance aiguë sont observées, il faudra alors envisager un lavage gastrique, sinon le traitement est symptomatique.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Comprimé 100 mg, 200 mg, 300 mg d'allopurinol	Amidon de maïs, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, povidone et acide stéarique Les comprimés à 200 et 300 mg contiennent également le colorant laque aluminium jaune orangé.

AG-Allopurinol à 100 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, rond, biconvexe et non pelliculé, porte l'inscription « AL » et « 100 » de part et d'autre d'une ligne de sécabilité d'un côté et rien sur l'autre. Offert en flacons de 100 et de 1 000 comprimés.

AG-Allopurinol à 200 mg : Chaque comprimé de couleur pêche, rond, biconvexe et non pelliculé, porte l'inscription « AL » et « 200 » de part et d'autre d'une ligne de sécabilité d'un côté et rien sur l'autre. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés

AG-Allopurinol à 300 mg : Chaque comprimé de couleur pêche, rond, biconvexe et non pelliculé, porte l'inscription « AL » et « 300 » de part et d'autre d'une ligne de sécabilité d'un côté et rien sur l'autre. Offert en flacons de 100 et de 500 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

L'hyperuricémie asymptomatique en soi n'est généralement pas considérée comme une indication d'usage de l'allopurinol. La modification de l'apport liquidien et alimentaire avec prise en charge de la cause sous-jacente peut rectifier l'affection.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Dangers professionnels : Comme l'emploi du médicament cause parfois de la somnolence, on rappellera aux patients qu'ils doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils effectuent des activités exigeant de la vigilance.

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

Système endocrinien et métabolisme

Troubles thyroïdiens : Une augmentation des taux de TSH (supérieurs à 5,5 mcg/mL) a été observée chez des patients qui ont reçu un traitement à long terme par l'allopurinol (5,8 %) dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte à long terme. La prudence est de mise lorsque l'allopurinol est utilisé chez des patients dont la fonction thyroïdienne est altérée; on recommande une surveillance accrue des paramètres thyroïdiens lors du traitement par l'allopurinol.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des doses réduites doivent être administrées aux patients atteints d'insuffisance hépatique. L'administration du médicament doit être interrompue en cas d'anomalies accrues de la fonction hépatique.

La fréquence des effets indésirables associés à AG-Allopurinol(allopurinol) est supérieure en présence d'un trouble hépatique. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Taux d'urate/d'acide urique : Il faut ajuster la dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) en surveillant les taux d'urate sérique, d'urate urinaire et d'acide urique à des intervalles appropriés. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Fonction hépatique : Des tests périodiques de la fonction hépatique doivent être effectués chez tous les patients sous AG-Allopurinol(allopurinol).

Fonction rénale : S'il est possible d'avoir accès à des installations qui permettent la surveillance des taux d'oxypurinol plasmatique, il faudrait alors ajuster la dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) chez les patients atteints d'insuffisance rénale pour maintenir les taux d'oxypurinol plasmatique sous 100 micromoles/litre (15,2 mg/litre).

Chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou des maladies concomitantes qui peuvent influencer sur la fonction rénale (p. ex. hypertension et diabète sucré), il faut effectuer des épreuves de laboratoire périodiques sur les paramètres de la fonction rénale (en particulier l'urée sanguine et la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine) et réévaluer la posologie d'AG-Allopurinol(allopurinol).

Appareil locomoteur

Le traitement par AG-Allopurinol(allopurinol) ne doit pas être instauré tant qu'une poussée de goutte aiguë ne s'est pas complètement résorbée, car d'autres crises peuvent être précipitées.

Les crises de goutte aiguës peuvent être précipitées au début du traitement par l'allopurinol chez les nouveaux patients, et elles peuvent se poursuivre même après que les taux d'acide urique sérique

commencent à baisser. L'administration de la colchicine en prophylaxie est recommandée, en particulier chez les nouveaux patients et chez ceux dont la fréquence des poussées antérieures était élevée. De plus, il est recommandé que le patient commence par une faible dose d'allopurinol (100 et 200 mg par jour) et que la dose augmente lentement jusqu'à ce qu'un taux d'acide urique sérique de 6 mg/100 mL ou moins soit atteint. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

Si des crises de goutte aiguës surviennent chez des patients recevant l'allopurinol, le traitement doit se poursuivre à la même posologie pendant que la crise aiguë est traitée par un agent anti-inflammatoire approprié.

Si le taux de formation d'urate est considérablement accru (p. ex. en cas de tumeur maligne et de son traitement, ou de syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine dans l'urine pourrait, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour entraîner des dépôts dans les voies urinaires. Ce risque peut être minimisé par une hydratation adéquate, afin qu'une dilution optimale de l'urine soit obtenue.

Fonction rénale

Des doses réduites doivent être administrées aux patients atteints d'insuffisance rénale.

L'administration du médicament doit être interrompue en cas d'anomalies accrues de la fonction rénale. Les patients qui reçoivent un traitement contre l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque (p. ex. diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [IECA]) peuvent présenter une insuffisance rénale concomitante. La prudence est donc de mise lorsqu'on utilise l'allopurinol dans ce groupe.

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique qui prennent des diurétiques en concomitance, en particulier des thiazides, peuvent avoir un risque accru de réactions d'hypersensibilité, y compris de SJS/NET associé à l'allopurinol. Une vigilance accrue est nécessaire pour déceler des signes de syndrome d'hypersensibilité ou de SJS/NET; il faut informer le patient sur la nécessité d'arrêter le traitement immédiatement et de façon permanente dès la première apparition de symptômes.

La fréquence des effets indésirables associés à AG-Allopurinol(allopurinol) est supérieure en présence d'un trouble de la fonction rénale.

Le traitement adéquat par l'allopurinol permet la dissolution des calculs d'acide urique de grosse taille dans le bassinet des reins, et peut causer un enclavement dans l'uretère.

Peau

L'administration d'AG-Allopurinol(allopurinol) doit être interrompue **dès** l'apparition d'une éruption cutanée, car celle-ci peut, dans certains cas, être suivie d'une réaction dermatologique/d'un syndrome d'hypersensibilité, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*]).

Des réactions d'hypersensibilité graves et potentiellement mortelles à l'allopurinol ont été observées et peuvent se manifester de nombreuses façons différentes, notamment par un exanthème maculopapuleux, un syndrome d'hypersensibilité (aussi appelé DRESS) et le SSJ ou une NET. Si de telles réactions surviennent à un moment quelconque pendant le traitement, l'allopurinol doit être arrêté immédiatement. Chez les patients présentant un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ ou une NET, la reprise du traitement doit être évitée. Il faut exercer une vigilance accrue pour déceler tout signe de syndrome d'hypersensibilité ou de SJS/NET/syndrome de DRESS, et informer le patient sur le besoin d'arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition de symptômes.

Il a été montré que l'allèle HLA-B*5801 était associé à un risque accru de syndrome d'hypersensibilité grave lié à l'allopurinol, notamment le SSJ et la NET. La fréquence de l'allèle HLA-B*5801 varie considérablement d'une population ethnique à l'autre : jusqu'à 20 % dans la population chinoise Han, 8 à 15 % dans la population thaïlandaise, environ 12 % dans la population coréenne, et 1 à 2 % chez les personnes d'origine japonaise ou européenne. Le dépistage de l'allèle HLA-B*5801 doit donc être envisagé avant l'instauration d'un traitement par l'allopurinol dans les sous-groupes de patients dont la prévalence de cet allèle est élevée. Par ailleurs, la maladie rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si aucun génotypage de l'allèle HLA-B*5801 n'est disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne, les bienfaits doivent être évalués attentivement et considérés comme étant supérieurs aux risques accrus avant le début du traitement. La pertinence du génotypage dans d'autres populations de patients n'a pas été établie. Si on sait qu'un patient est porteur de l'allèle HLA-B*5801 (surtout dans la population d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne), il ne faut pas instaurer un traitement par l'allopurinol, sauf s'il n'y a aucune autre option thérapeutique raisonnable et si on pense que les bienfaits l'emportent sur les risques. Un SSJ ou une NET peut toujours survenir chez les patients dont le résultat au dépistage de l'allèle HLA-B*5801 est négatif, quelle que soit leur origine ethnique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

AG-Allopurinol(allopurinol) n'est pas recommandé chez les femmes enceintes ou en mesure de procréer, sauf si le médecin juge que les bienfaits possibles l'emportent sur le risque pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

AG-Allopurinol(allopurinol) est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Selon certains rapports, l'allopurinol et l'oxipurinol sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Des concentrations de 1,4 mg/L d'allopurinol et de 53,7 mg/L d'oxipurinol ont été détectées dans le lait maternel chez des femmes prenant 300 mg/jour d'allopurinol. Cependant, on ne dispose d'aucune donnée concernant les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites sur les bébés allaités. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : AG-Allopurinol(allopurinol) ne doit pas être administré à des enfants, sauf s'ils sont atteints du syndrome de Lesch-Nyhan ou d'une hyperuricémie secondaire à des tumeurs malignes, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans d'autres contextes. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : En l'absence de données spécifiques, il faut utiliser la plus petite dose d'AG-Allopurinol(allopurinol) procurant une réduction satisfaisante du taux d'urate. En général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on détermine la dose pour un patient âgé, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal et cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables associés à l'allopurinol sont rares dans l'ensemble de la population traitée. Leur fréquence est plus élevée en cas de trouble rénal et/ou hépatique. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Troubles hématologiques et du système lymphatique : On a signalé occasionnellement une réduction du nombre d'éléments figurés du sang circulant, y compris sous la forme d'agranulocytose, de thrombocytopénie et d'anémie aplasique, généralement en association avec des troubles rénaux et/ou hépatiques, ou lorsque des médicaments susceptibles de causer ces réactions ont été administrés en concomitance.

Organisme entier : Malaise général, asthénie, vertige, élévation du taux d'urée sanguine, hyperlipidémie, œdème et œdème de Quincke.

L'apparition d'une fièvre avec et sans signes/symptômes d'une réaction d'hypersensibilité plus généralisée a été signalée.

Troubles cardiaques : Angine, bradycardie.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Vertige.

Troubles oculaires : Cataracte, trouble visuel, altérations maculaires.

Troubles gastro-intestinaux : Stomatite, modification des habitudes intestinales. La diarrhée, la douleur abdominale intermittente, les nausées et les vomissements ont été signalés. Les troubles gastro-intestinaux diminuent si l'allopurinol est pris après les repas. L'hématémèse récurrente a été signalée en tant qu'événement extrêmement rare, tout comme la stéatorrhée.

Fonction hépatique : On a signalé de rares cas de dysfonction hépatique, allant d'une augmentation asymptomatique aux tests de la fonction hépatique à une hépatite (y compris la nécrose hépatique et l'hépatite granulomateuse), sans fréquence évidente d'hypersensibilité plus généralisée.

Troubles du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#). La lymphadénopathie angio-immunoblastique a été rarement observée après une biopsie liée à un cas de lymphadénopathie généralisée. Elle semble être réversible une fois le traitement par l'allopurinol interrompu.

Infections et infestations : Furonculose.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diabète sucré, hyperlipidémie.

Troubles mentaux : Dépression.

Troubles du système nerveux : Coma, paralysie, ataxie, neuropathie, paresthésie, somnolence, céphalées, altération du goût, somnolence, névrite périphérique.

Troubles rénaux et urinaires : Hématurie, urémie.

Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires : Infertilité, impuissance, gynécomastie.

Troubles de la peau : Les réactions cutanées sont les réactions les plus courantes. Elles peuvent survenir à tout moment pendant le traitement et peuvent être prurigineuses, maculopapuleuses, parfois squameuses ou purpuriques, et rarement exfoliatives. Si de telles réactions se produisent, l'utilisation de l'allopurinol doit être interrompue **immédiatement**. Après le rétablissement du patient à la suite de réactions légères, l'allopurinol peut, au besoin, être réinstauré avec précaution à une faible dose (p. ex.

50 mg/jour), qu'on augmentera ensuite graduellement. Si l'éruption réapparaît, le traitement par l'allopurinol doit être abandonné de façon **permanente**. Les éruptions cutanées associées à l'exfoliation, à la fièvre, aux frissons, aux nausées et aux vomissements, à la lymphadénopathie, à l'arthralgie et/ou à l'éosinophilie, y compris le SSJ, le syndrome de DRESS et la NET, se sont déjà manifestées. Une vascularite et une réaction tissulaire concomitante peuvent se manifester de diverses façons, notamment par une hépatite, une néphrite interstitielle et, très rarement, l'épilepsie. Tous ces effets peuvent apparaître à tout moment pendant le traitement. Le traitement par l'allopurinol doit être interrompu **immédiatement** et **définitivement**. Chez les patients présentant un syndrome d'hypersensibilité et un SSJ ou une NET, la reprise du traitement doit être évitée. Il faut exercer une vigilance accrue pour déceler tout signe de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ/NET/syndrome de DRESS, et informer le patient sur le besoin d'arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition de symptômes.

Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques pour maîtriser de telles réactions. Lorsque des réactions d'hypersensibilité généralisée se sont produites, des troubles rénaux ou hépatiques étaient généralement présents, en particulier si l'issue a été mortelle.

La présence d'un œdème de Quincke a été rapportée avec ou sans signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité à l'allopurinol plus généralisée.

On a signalé de très rares cas de choc anaphylactique aigu, d'éruption médicamenteuse fixe, d'alopécie et de décoloration de la pilosité.

Troubles thyroïdiens : La survenue d'une augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) a été signalée.

Troubles vasculaires : Hypertension.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'allopurinol fait partie d'une classe de médicaments appelés inhibiteurs de la xanthine oxydase. Il agit en réduisant la production d'acide urique dans l'organisme. L'allopurinol est peu susceptible d'inhiber ou d'induire les enzymes du CYP450 à des concentrations cliniquement pertinentes; il est donc peu susceptible d'intervenir dans des interactions médicamenteuses avec des médicaments qui sont des substrats du CYP450. Cependant, l'allopurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase (XO). Il peut donc faire augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par la XO administrés en concomitance, ce qui pourrait entraîner une toxicité par ces autres médicaments.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études de cas ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. des médicaments contre-indiqués).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Mercaptopurine ou azathioprine	EC	Chez les patients sous mercaptopurine ou azathioprine, l'administration concomitante de 300 à 600 mg d'allopurinol par jour nécessitera une réduction de la dose à environ un tiers ou un quart de la dose habituelle de mercaptopurine ou	Tout ajustement subséquent des doses de mercaptopurine ou d'azathioprine doit être effectué en fonction de la réponse thérapeutique et de l'apparition de tout effet toxique.

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		d'azathioprine.	
Uricosuriques et salicylates	T	La clairance rénale de l'oxypurinol, le principal métabolite thérapeutiquement actif de l'allopurinol, augmente en présence d'agents uricosuriques comme le probénécide, ou de doses importantes de salicylate; en conséquence, l'ajout d'un agent uricosurique pourrait réduire l'ampleur de l'inhibition de la xanthine oxydase par l'oxypurinol.	Toutefois, un tel traitement d'association peut servir à atteindre les taux minimaux d'acide urique sérique, pourvu que la charge d'acide urique urinaire totale ne dépasse pas les capacités de la fonction rénale du patient.
Anticoagulants coumariniques	EC	On a signalé que, dans des conditions expérimentales, l'allopurinol prolongeait la demi-vie de l'anticoagulant dicumarol.	De rares cas d'augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques ont été signalés lorsqu'ils étaient administrés en concomitance avec l'allopurinol; tous les patients recevant des anticoagulants doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite.
Chlorpropamide	T	La présence d'allopurinol peut entraîner un phénomène concurrentiel dans le tubule rénal pour ce qui est de l'excrétion du chlorpropamide.	Lorsque la fonction rénale est insuffisante, le risque reconnu d'activité hypoglycémique prolongée du chlorpropamide peut augmenter si l'allopurinol est administré en concomitance.
Vidarabine	EC	Certaines données probantes indiquent que la demi-vie plasmatique de la vidarabine augmente en présence d'allopurinol.	Lorsque les deux produits sont utilisés en concomitance, il faut se montrer plus vigilant pour détecter les effets toxiques accrus.
Phénytoïne	T	L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais la signification clinique du phénomène n'a pas été établie.	La signification clinique n'a pas été démontrée.
Théophylline	EC	L'inhibition du métabolisme de la théophylline a été signalée chez des sujets en bonne santé, qui ont reçu des doses relativement élevées d'allopurinol (300 mg 2 f.p.j.) dans des conditions expérimentales. Le mécanisme à l'origine de l'interaction a peut-être à voir avec le rôle de la xanthine oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez l'humain.	Malgré l'absence de rapports cliniques d'interaction, il faut surveiller les taux de théophylline des patients qui commencent un traitement par l'allopurinol ou l'intensifient.
Ampicilline/ amoxicilline	EC	Une fréquence accrue des éruptions cutanées a été signalée chez les patients recevant l'ampicilline ou l'amoxicilline avec l'allopurinol,	Cependant, on recommande aux patients sous allopurinol d'utiliser si possible un médicament autre que

Dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		comparativement aux patients qui ne prenaient pas ces deux médicaments. La cause de cette association n'a pas été établie.	l'ampicilline ou l'amoxicilline.
Cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et méchloroéthamine	EC	On a signalé une suppression accrue de la moelle osseuse chez les patients atteints d'une maladie néoplasique (différente de la leucémie) pendant le traitement par l'allopurinol.	Cependant, lors d'une étude bien contrôlée menée chez des patients sous cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et/ou méchloroéthamine (chlorhydrate de mustine), l'allopurinol n'a pas semblé augmenter la réaction toxique des agents cytotoxiques.
Cyclosporine	C	Selon certains rapports, la concentration plasmatique de cyclosporine peut s'accroître pendant le traitement concomitant par l'allopurinol.	L'éventualité d'une augmentation de la toxicité de la cyclosporine doit être envisagée si les médicaments sont administrés conjointement.
Diurétiques	C	On a signalé une interaction entre l'allopurinol et le furosémide qui entraîne une augmentation des concentrations d'urate sérique et d'oxypurinol plasmatique.	La survenue de réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peut s'accroître chez les patients dont la fonction rénale est réduite et qui reçoivent simultanément des thiazides et de l'allopurinol. C'est pourquoi dans ce contexte clinique, de telles associations doivent être administrées avec prudence et les patients doivent être surveillés de près.
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)	C	On a signalé un risque accru d'hypersensibilité lorsque l'allopurinol était administré avec des inhibiteurs de l'ECA, en particulier en cas d'insuffisance rénale.	De telles associations doivent être administrées avec prudence et les patients doivent être surveillés de près.
<u>Didanosine</u>	EC	Chez des volontaires sains et des patients atteints du VIH recevant la didanosine, les valeurs de la C _{max} et de l'ASC relatives au taux plasmatique de didanosine ont pratiquement doublé avec l'utilisation concomitante de l'allopurinol (300 mg par jour), sans aucune incidence sur la demi-vie terminale.	L'administration concomitante de ces deux médicaments n'est généralement pas recommandée. Si l'utilisation concomitante est inévitable, une réduction de la dose de didanosine peut être nécessaire et les patients doivent être surveillés de près.
Hydroxyde d'aluminium	T	Si l'hydroxyde d'aluminium est pris en concomitance, l'effet de l'allopurinol risque de s'atténuer.	Il devrait y avoir un intervalle d'au moins 3 heures entre la prise des deux médicaments.

Légende : C = étude de cas; EC = essai clinique; T = risque théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les interactions avec des épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine. En inhibant l'action de la xanthine oxydase (enzyme responsable de la conversion de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique), l'allopurinol fait réduire les taux sériques et urinaires d'acide urique. L'allopurinol est métabolisé en son analogue xanthinique correspondant, l'oxypurinol, qui est aussi un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'action qu'exerce l'allopurinol pour bloquer la formation d'urate diffère de celle des agents uricosuriques, qui diminuent les taux sériques d'acide urique en augmentant l'excrétion urinaire d'acide urique.

10.2 Pharmacodynamie

En général, l'administration de l'allopurinol entraîne une diminution des taux sériques et urinaires d'acide urique en deux ou trois jours. Il est possible d'ajuster l'ampleur de cette baisse dans une certaine mesure en faisant varier la dose d'allopurinol. Les taux sériques d'acide urique diminuent graduellement, si bien qu'au moins une semaine de traitement par l'allopurinol est nécessaire avant d'obtenir l'effet complet. Le taux d'acide urique retrouve ces valeurs préthérapeutiques lentement, en général après l'arrêt du traitement. Cela s'explique en grande partie par l'accumulation et la clairance lente de l'oxypurinol. Chez certains patients, particulièrement ceux atteints de goutte tophacée, il se peut que la diminution significative de l'excrétion urinaire d'acide urique ne se produise pas, peut-être à cause du métabolisme de l'urate provenant des dépôts tissulaires à mesure que les taux sériques d'acide urique commencent à baisser.

L'augmentation combinée de l'hypoxanthine et de la xanthine excrétées dans les urines est d'habitude, mais pas toujours, considérablement moins marquée que la diminution concomitante de l'acide urique urinaire. Ce phénomène est peut-être dû à une inhibition pseudorétroactive de la biosynthèse des purines par l'allopurinol, un ribotide.

La réutilisation de l'hypoxanthine et de la xanthine pour la synthèse des nucléotides et de l'acide nucléique s'est avérée beaucoup plus élevée lorsque leurs oxydations étaient inhibées par l'allopurinol. Cette réutilisation ainsi que l'inhibition rétroactive normale (pouvant résulter d'une augmentation des nucléotides puriniques disponibles) exercent une régulation de la biosynthèse des purines et, en substance, l'anomalie de surproduction d'acide urique est ainsi compensée.

Le déficit inné en xanthine oxydase, qui survient chez les patients atteints de xanthinurie en tant qu'erreur innée du métabolisme, s'est avéré compatible avec le bien-être relatif. Alors que les taux urinaires d'oxypurines obtenus avec des doses complètes d'allopurinol peuvent, dans des cas exceptionnels, être équivalents à ceux (250-600 mg/jour) qui ont entraîné la formation de calculs urinaires chez des sujets xanthinuriques, ils se situent généralement entre 50 et 200 mg, sans aucun signe clinique de lésion rénale. La cristallurie liée à la xanthine a été signalée dans quelques cas exceptionnels. La concentration sérique d'oxypurines chez des patients sous l'allopurinol est généralement comprise entre 0,3 mg et 0,4 mg/dL par rapport à un taux normal d'environ 0,15 mg/dL. Un taux maximal de

0,9 mg/dL a été détecté lorsque l'urate sérique a diminué à moins de 2 mg/dL par l'effet de doses élevées de médicament. Dans un cas exceptionnel, une valeur de 2,7 mg/dL a été atteinte. Ces valeurs sont largement inférieures au taux de saturation auquel se produirait la précipitation de la xanthine ou de l'hypoxanthine, de sorte que le dépôt tissulaire de la substance est peu probable et n'a pas été signalé jusqu'à maintenant. Les solubilités de l'acide urique et de la xanthine dans le sérum sont équivalentes (environ 7 mg/dL), alors que l'hypoxanthine est beaucoup plus soluble. Le résultat selon lequel la clairance rénale des oxypurines est au moins 10 fois supérieure à celle de l'acide urique explique la concentration relativement faible d'oxypurines sériques lorsque le taux sérique d'acide urique est considérablement inférieur. Lorsque les taux sériques d'oxypurines sont de 0,3 à 0,9 mg/dL, les ratios de clairance oxypurine/inuline sont compris entre 0,7 et 1,9. Le taux de filtration glomérulaire et la clairance de l'urate chez les patients sous allopurinol ne sont pas significativement différents de ceux qui ont été notés avant le traitement. La clairance rénale rapide des oxypurines indique que le traitement par l'allopurinol devrait permettre à un patient atteint de goutte d'augmenter son excrétion totale de purine.

10.3 Pharmacocinétique

Lorsqu'il est pris par voie orale, l'allopurinol est rapidement absorbé et rapidement métabolisé. Le principal métabolite est l'oxipurinol, qui est lui-même un inhibiteur de la xanthine oxydase. L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par le rein. Le métabolisme rénal est tel que l'allopurinol a une demi-vie plasmatique d'environ une heure, alors que celle de l'oxipurinol dépasse 18 heures.

Absorption : L'allopurinol est actif lorsqu'il est administré par voie orale et est rapidement absorbé. Les estimations en matière de biodisponibilité varient de 67 % à 90 %.

Les concentrations plasmatiques maximales de l'allopurinol surviennent généralement environ 1,5 heure après l'administration orale de l'allopurinol. Les concentrations maximales de l'oxipurinol surviennent généralement 3 à 5 heures après l'administration orale de l'allopurinol.

Distribution : La quantité d'allopurinol lié aux protéines plasmatiques est négligeable; c'est pourquoi les variations de la liaison aux protéines ne devraient pas modifier significativement la clairance. Le volume de distribution de l'allopurinol est d'environ 1,6 litre/kg.

Métabolisme : Le principal métabolite de l'allopurinol est l'oxipurinol, qui est également un inhibiteur de la xanthine oxydase. Les autres métabolites de l'allopurinol sont le riboside d'allopurinol et l'oxipurinol-7-riboside.

Élimination : Environ 20 % de l'allopurinol ingéré sont excrétés dans les fèces. L'élimination de l'allopurinol se fait principalement au moyen de la conversion métabolique en oxipurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec une excrétion d'environ 10 % dans l'urine sous forme inchangée. La demi-vie plasmatique de l'allopurinol est d'environ 1 à 2 heures.

L'oxipurinol est un inhibiteur moins puissant de la xanthine oxydase que l'allopurinol, mais la demi-vie plasmatique de l'oxipurinol est beaucoup plus longue. La durée estimée se situe entre 13 et 30 heures chez l'humain. Par conséquent, l'inhibition efficace de la xanthine oxydase se maintient sur une période de 24 heures au moyen d'une dose quotidienne unique d'allopurinol. Les patients dont la fonction rénale est normale et qui prennent 300 mg d'allopurinol par jour présentent généralement des concentrations plasmatiques d'oxipurinol de 5 à 10 mg/litre.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées**

La cinétique du produit médicamenteux ne devrait pas changer sauf dans les cas d'insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

- **Insuffisance rénale**

La clairance de l'allopurinol et de l'oxipurinol est considérablement réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale, ce qui entraîne des taux plasmatiques plus élevés dans le cadre d'un traitement à long terme. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale dont les valeurs de la clairance de la créatinine se situaient entre 10 et 20 mL/min, les concentrations plasmatiques d'oxipurinol étaient d'environ 30 mg/litre après un traitement prolongé par l'allopurinol à 300 mg par jour. C'est plus ou moins la concentration qui serait atteinte avec des doses de 600 mg/jour chez les patients dont la fonction rénale est normale. Une réduction de la dose d'allopurinol est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

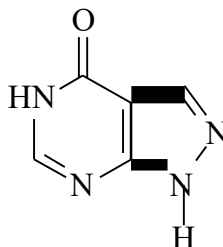
Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Allopurinol
Nom chimique :	4 <i>H</i> -pyrazolo [3,4- <i>d</i>]pyrimidin-4-one
Formule moléculaire et poids moléculaire :	C ₅ H ₄ N ₄ O et 136,11 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	L'allopurinol est un isomère de position de l'hypoxanthine, une base purine naturelle, au sein de laquelle le carbone et l'azote en positions 7 et 8 dans le noyau de la purine ont été transférés. C'est une poudre blanche, inodore, sans goût, insoluble dans l'eau froide, soluble dans environ 250 parties d'eau chaude et dans l'hydroxyde de sodium dilué.
-------------------------------	---

Caractéristiques du produit : En plus de l'allopurinol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : lactose monohydraté, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, povidone et acide stéarique.

AG-Allopurinol à 200 et 300 mg : En plus des ingrédients non médicinaux précités, les comprimés AG-Allopurinol à 200 et à 300 mg contiennent le colorant laque aluminium jaune orangé.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée en double insu auprès de 44 adultes, hommes et femmes, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés AG-Allopurinol(allopurinol) à 300 mg (Angita Pharma Inc.) et les comprimés ZYLOPRIM® (allopurinol) à 300 mg, (AA Pharma Inc.). Les données de biodisponibilité provenant des 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Allopurinol (1 x 300 mg)				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _{0-t} (ng•hr/mL)	5571,01 5875,22 (35,30)	5521,94 5792,55 (33,62)	100,9	96,7-105,2
ASC (ng•h/mL)	5889,79 6189,58 (33,83)	5861,21 6143,49 (33,45)	100,5	96,3 – 104,9
C _{max} (ng/mL)	1922,22 2048,41 (36,78)	1741,55 1820,13 (31,09)	110,38	101,07-120,54
T _{max} ³ (h)	1,38 (0,33 – 4,00)	1,38 (0,33 – 3,00)		
T _{1/2} ⁴ (h)	1,34 (19,99)	1,38 (17,71)		

¹ AG-Allopurinol(allopurinol), comprimés à 300 mg (Angita Pharma Inc.)

² ZYLOPRIM® (allopurinol), comprimés à 300 mg (AA Pharma Inc., Canada)

³ Exprimés uniquement en tant que valeur médiane (marge)

⁴ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

TOXICITÉ ORALE AIGUË (DL₅₀)

Rats : > 1 100 mg/kg

Souris : > 953 mg/kg

TOXICITÉ SUBAIGUË

Lors d'une expérience d'alimentation de 13 semaines menée chez des rats à une dose de 72 mg/kg/jour, 2 rats sur 10 sont morts; à 225 mg/kg/jour, 4 rats sur 10 sont morts avant la fin de l'expérience. Les deux groupes ont affiché des lésions tubulaires rénales à cause du dépôt de xanthine, qui était plus important lorsque la dose était plus élevée. Lors des expériences d'alimentation chronique, les rats n'ont manifesté aucun effet toxique avec la dose de 14 mg/kg/jour après un an. À une dose de 24 mg/kg/jour pendant un an, les rats ont présenté une diminution très légère du gain pondéral et de la consommation d'aliments, et 5 rats sur 10 ont accusé des changements mineurs des tubules rénaux, à l'exemple des rats des groupes de dose supérieure susmentionnés.

Les chiens ont survécu à l'administration orale de 30 mg/kg/jour pendant un an, en ne présentant que des changements mineurs de la fonction rénale, voire aucun, et nulle autre anomalie significative. À

90 mg/kg/jour pendant un an, on a noté une certaine accumulation de la xanthine dans les reins, puis une irritation chronique et des changements tubulaires légers. Des dépôts occasionnels de type hémosidérine ont été observés dans le système réticulo-endothélial. Une dose plus élevée (270 mg/kg/jour) a entraîné des concentrations élevées dans le bassinet du rein, ainsi que des changements destructifs rénaux graves liés à l'accumulation de xanthine. Le dépôt de xanthine semble dépendre du renouvellement métabolique des purines (qui est proportionnellement plus élevé chez les animaux plus petits) et du degré d'inhibition de la xanthine oxydase.

Cancérogénicité : Aucun signe de carcinogénicité n'a été observé chez les souris et les rats traités par l'allopurinol durant une période maximale de deux ans.

Génotoxicité : Les études cytogénétiques montrent que l'allopurinol n'entraîne pas d'anomalies chromosomiques dans les cellules sanguines humaines à des concentrations allant jusqu'à 100 µg/mL *in vitro*, et à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour *in vivo* pendant une période moyenne de 40 mois.

L'allopurinol ne produit pas de composés nitrosés *in vitro* et n'influe pas sur la transformation des lymphocytes *in vitro*.

Des données probantes tirées d'autres examens biochimiques et cytologiques indiquent que l'allopurinol n'a eu aucun effet délétère sur l'ADN à n'importe quel stade du cycle cellulaire et qu'il ne présente pas d'effet mutagène.

Toxicologie de la reproduction et du développement : Selon des études sur la reproduction chez le rat et le lapin, l'allopurinol ne touchait pas la taille des portées ni le poids moyen de la progéniture à la naissance ou à trois semaines, et ne faisait pas augmenter le nombre d'animaux mort-nés ou nés avec des malformations.

Des anomalies fœtales ont été observées dans le cadre d'une étude menée chez des souris recevant des doses de 50 ou 100 mg/kg par voie intrapéritonéale aux jours 10 ou 13 de la gestation; toutefois, aucune anomalie fœtale n'a été observée au cours d'une étude semblable menée chez des rates recevant des doses de 120 mg/kg au jour 12 de la gestation. Des études approfondies portant sur des doses élevées d'allopurinol (allant jusqu'à 150 mg/kg/jour par voie orale) administrées à des souris pendant les jours 8 à 16 de la gestation n'ont révélé aucun effet tératogène.

Dans le cadre d'une étude *in vitro* où des cultures de glandes salivaires provenant de fœtus de souris ont été utilisées pour déceler une embryotoxicité, les chercheurs ont conclu que l'allopurinol ne devrait pas pouvoir entraîner une embryotoxicité sans également entraîner une toxicité maternelle.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ZYLOPRIM^{MD} (allopurinol) comprimés à 100 mg, 200 mg et 300 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 248178. Monographie de produit, AA PHARMA INC., Date de révision : 2 SEP 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrAG-Allopurinol

Comprimés d'allopurinol, USP

Veuillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **AG-Allopurinol** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **AG-Allopurinol**.

Mises en garde et précautions importantes

Réactions cutanées et allergiques graves : AG-Allopurinol peut causer des réactions cutanées et allergiques graves, notamment les suivantes :

1. **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms])** (réaction cutanée grave pouvant toucher un organe ou plus)
2. **Syndrome de Stevens-Johnson** (éruption cutanée grave)
3. **Nécrolyse épidermique toxique** (réaction cutanée grave)

Si vous avez des réactions cutanées sous quelque forme que ce soit (p. ex. éruption cutanée), cessez **immédiatement** de prendre AG-Allopurinol et communiquez avec votre professionnel de la santé. Certaines réactions cutanées peuvent entraîner des réactions allergiques mortelles. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne. Votre professionnel de la santé peut effectuer un test avant que vous commenciez le traitement. Le résultat de ce test indiquera si vous avez un risque accru de présenter une telle réaction. Pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves, consultez le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous.

Quelles sont les raisons d'utiliser AG-Allopurinol?

AG-Allopurinol est utilisé pour :

- le traitement de la goutte, une forme douloureuse d'arthrite causée par des taux élevés d'acide urique dans le sang;
- le traitement des troubles rénaux causés par des taux élevés d'acide urique;
- le traitement ou la prévention des dépôts d'acide urique dans les tissus ou les reins chez les patients recevant certains traitements contre le cancer (qui peuvent entraîner des taux élevés d'acide urique dans le sang);
- la prévention des calculs rénaux chez les patients présentant un taux élevé d'acide urique dans le sang ou l'urine.

Quel est le mode d'action d' AG-Allopurinol?

AG-Allopurinol agit en réduisant la production d'acide urique dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients d' AG-Allopurinol?

Ingrédient médicinal : allopurinol

Ingrédients non médicinaux : lactose monohydraté, amidon de maïs, glycolate d'amidon sodique, povidone et acide stéarique. Et du jaune orangé sur substrat d'aluminium (colorant, uniquement dans les comprimés à 200 mg et 300 mg).

AG-Allopurinol est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 100 mg, 200 mg et 300 mg

N'utilisez pas AG-Allopurinol si :

- vous êtes allergique à l'allopurinol ou à tout autre ingrédient d'AG-Allopurinol;
- vous allaitez;
- vous êtes âgé de moins de 18 ans (sauf chez les enfants présentant un taux élevé d'acide urique dans le sang en raison d'un cancer ou du syndrome de Lesch-Nyhan).

Pour aider à éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Allopurinol. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous avez une maladie cardiaque;
- vous souffrez de diabète;
- vous avez une tension artérielle élevée (hypertension);
- vous êtes enceinte ou vous planifiez une grossesse.

Autres mises en garde à connaître :

- Il faut attendre qu'une crise de goutte disparaisse complètement avant de commencer à prendre AG-Allopurinol.
- AG-Allopurinol peut causer des crises de goutte chez les nouveaux patients au début du traitement.

Conduite automobile et utilisation de machines

- AG-Allopurinol peut causer de la somnolence. Vous ne devez PAS conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que vous sachiez quel effet AG-Allopurinol a sur vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec AG-Allopurinol:

- mercaptopurine – médicament utilisé pour traiter la leucémie;
- azathioprine – médicament qui affaiblit le système immunitaire (immunosuppresseur);
- uricosuriques (p. ex. probénécide) – médicaments qui aident à éliminer l'acide urique de l'organisme par l'urine;

- salicylates (p. ex. aspirine) – médicaments anti-inflammatoires utilisés pour traiter la fièvre, la douleur et l'enflure;
- anticoagulants coumariniques (p. ex. dicoumarol) – un type d'anticoagulant;
- chlorpropamide – médicament utilisé pour maîtriser le taux de sucre dans le sang;
- vidarabine – médicament antiviral;
- phénytoïne – médicament utilisé pour maîtriser les convulsions;
- théophylline – médicament utilisé pour traiter certains problèmes respiratoires;
- ampicilline/amoxicilline – types d'antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes;
- cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et méchloréthamine – médicaments utilisés pour traiter le cancer;
- cyclosporine – médicament utilisé pour traiter les maladies auto-immunes ou pour prévenir un rejet d'organe après une transplantation;
- didanosine – médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) – médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques ou l'hypertension;
- diurétiques (« pilules anti-rétention d'eau ») – médicaments utilisés pour traiter l'hypertension.

L'hydroxyde d'aluminium (un type d'antiacide) peut réduire l'efficacité d' AG-Allopurinol . Si vous devez utiliser de l'hydroxyde d'aluminium, prenez-le 3 heures avant ou 3 heures après avoir pris AG-Allopurinol .

Comment prendre AG-Allopurinol:

- Suivez les directives que vous a données votre professionnel de la santé.
- Prenez AG-Allopurinol par la bouche.
- Prenez AG-Allopurinol après un repas.
- Buvez beaucoup de liquides pour rester hydraté lors du traitement par AG-Allopurinol .

Posologie habituelle :

Votre dose dépendra de votre affection médicale et des recommandations de votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé peut modifier ou arrêter votre dose selon l'efficacité d' AG-Allopurinol dans votre cas. Vous devez continuer de prendre AG-Allopurinol tant que votre professionnel de la santé vous le demande.

Si vous prenez **300 mg ou moins** d'AG-Allopurinol chaque jour, vous pouvez prendre le médicament en dose unique, une fois par jour.

Si vous prenez **plus de 300 mg** d'AG-Allopurinol chaque jour, la quantité de médicament doit être divisée en 2 ou 3 doses par jour (chaque dose ne doit pas dépasser 300 mg).

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée d' AG-Allopurinol (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez PAS la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d' AG-Allopurinol ?

Les effets secondaires possibles d'AG-Allopurinol ne sont pas tous énumérés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- diarrhée
- douleur abdominale
- nausées
- vomissements
- modification des habitudes intestinales
- changement du goût
- ulcères buccaux
- maux de tête
- étourdissements
- somnolence
- perte d'équilibre en marchant
- faiblesse, douleur, engourdissement ou picotements dans les mains ou les pieds
- furoncles (bosses rouges, enflées et douloureuses sous la peau)
- perte de cheveux
- couleur anormale des cheveux
- impuissance (incapacité à avoir une érection)
- infertilité chez les hommes
- augmentation du volume des seins chez les hommes

Votre médecin effectuera régulièrement des tests de la fonction rénale, de la fonction hépatique et de la fonction thyroïdienne pendant que vous prenez AG-Allopurinol .

AG-Allopurinol peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réactions cutanées : démangeaisons et desquamation de la peau, rougeur de la peau, éruption cutanée en relief			√
RARE			
Réactions allergiques (y compris œdème de Quincke) : difficulté soudaine à respirer ou à avaler, enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la langue et/ou de la			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
gorge, des mains ou des pieds, éruptions cutanées, rougeur de la peau, douleur, urticaire, desquamation de la peau, symptômes pseudogrippaux			
Lymphadénopathie (enflure des ganglions) : enflure des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne			√
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS [<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>]) (réaction cutanée grave pouvant toucher un organe ou plus) : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des glandes lymphatiques, symptômes pseudogrippaux, jaunissement de la peau et du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine			√
Syndrome de Stevens-Johnson (éruption cutanée grave) : rougeur, ampoules et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou enflure des glandes			√
Nécrolyse épidermique toxique (réaction cutanée grave) : rougeur, ampoules et/ou desquamation de grandes zones de la peau			√
TRÈS RARE			
Hématémèse (vomissements de sang)			√
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et du blanc des yeux,			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
nausées et vomissements, sensation générale de malaise, enflure et douleur abdominale, tendance à saigner et à avoir des bleus facilement, confusion ou désorientation mentale		√	
Problèmes de reins : tout changement dans la quantité, la fréquence et la couleur des urines		√	
Stéatorrhée (surabondance de matières grasses dans les selles) : selles pâles, volumineuses et fétides	√		
INCONNU			
Dépression : moral bas, perte d'intérêt pour les activités habituelles, changement des habitudes de sommeil et de l'appétit		√	
Changements de la vision : vision floue et soudaine		√	
Diabète (trop de sucre dans le sang) : soif accrue, mictions fréquentes, fatigue extrême ou manque d'énergie, peau sèche, maux de tête, vision trouble, picotements ou engourdissement dans les mains ou les pieds		√	
Angine (douleur thoracique)		√	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, maux de tête intenses, étourdissements ou évanouissements, sensation de tête légère, douleur ou pression thoraciques, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations		√	
Bradycardie (rythme cardiaque lent) : étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) afin d'obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez en savoir plus sur AG-Allopurinol:

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient le présent dépliant « Renseignements sur le médicament pour le patient ») en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou du fabricant (www.angitapharma.ca), ou en téléphonant au 450-449-9272.

Le présent dépliant a été préparé par :

Angita Pharma Inc.
1310, rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : le 1 sept 2022