

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr MAR-Allopurinol**

**Comprimés d'allopurinol USP**

**100 mg, 200 mg et 300 mg**

**Inhibiteur de la xanthine-oxydase**

**Marcan Pharmaceuticals Inc.,  
77 Auriga Drive, Unité # 4  
Ottawa, Ontario  
K2E 7Z7**

**Date de préparation :  
Le 15 mars 2017**

**Numéro de contrôle : 202097**

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

Pr MAR-ALLOPURINOL

Comprimés d'allopurinol USP

100 mg, 200 mg et 300 mg

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur de la xanthine-oxydase

**MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

La structure de l'allopurinol est analogue à l'hypoxanthine. La réduction des taux d'acide urique, tant sérique qu'urinaire, est conséquente à l'inhibition par l'allopurinol de l'action de la xanthine-oxydase, l'enzyme responsable de la conversion de l'hypoxanthine en xanthine et de la xanthine en acide urique. L'allopurinol est métabolisé en analogue correspondant à la xanthine, soit l'oxypurinol, qui est également un inhibiteur de la xanthine-oxydase. L'action de blocage de la formation d'urate qu'exerce l'allopurinol diffère de celle des autres agents, qui, pour abaisser le taux d'acide urique sérique, en accélèrent son élimination.

**Une étude croisée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux séquences, deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès d'adultes, hommes et femmes, normaux, en santé et à jeun, dans le but d'établir la bioéquivalence entre les comprimés MAR-Allopurinol (allopurinol) à 300 mg par Marcan Pharmaceuticals Inc. et les comprimés Zyloprim® (allopurinol) à 300mg, fabriqués par M/s AA Pharma Inc. Toronto, Canada- L4K 4N7.**

Comprimés d'allopurinol USP à 300 mg (1 x 300 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (ng*hr/mL)	5571,01 5875,22 (35,30)	5521,94 5792,55 (33,62)	100,89	96,74-105,21
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1922,22 2048,41 (36,78)	1741,55 1820,13 (31,09)	110,38	101,07-120,54
T <sub>max</sub> § (h)	1,63 (56,23)	1,37 (52,01)		

\* MAR-Allopurinol, par Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada

† Zyloprim® fabriqué par M/s AA Pharma Inc., Toronto, Canada- L4K 4N7

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

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Pour le traitement de la goutte, soit primaire ou secondaire à l'hyperuricémie, qui survient en présence de dyscrasies sanguines et de leur traitement.

Pour le traitement d'une néphropathie primaire ou secondaire due à l'acide urique, avec ou sans symptômes de goutte.

En guise de traitement prophylactique pour prévenir les dépôts d'urates dans les tissus ou la formation de calculs rénaux chez les patients souffrant de leucémies, lymphomes ou autres cancers, sous traitement antinéoplasique (radiation ou médicaments cytotoxiques), qui pourraient provoquer une augmentation des taux d'uricémie. Ainsi que pour le traitement et la prophylaxie d'une néphropathie uratique aiguë et l'insuffisance rénale qui s'ensuit chez les patients atteints d'une affection néoplasique qui sont particulièrement susceptibles à l'hyperuricémie et à la formation de calculs rénaux d'acide urique (surtout après une session de radiothérapie ou l'emploi d'agents antinéoplasiques).

Pour la prévention de l'apparition ou la récurrence de gravier ou de pierres d'acide urique et de lithiase rénale (lithiase oxalocalcique) chez les patients souffrant d'hyperuricémie et/ou d'hyperuricosurie.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Ne doit pas être administré aux patients qui sont hypersensibles à l'allopurinol ou qui ont déjà eu une réaction grave à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la composition de la préparation. MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) est contre-indiqué chez les mères qui allaitent et chez les enfants (sauf dans les cas d'hyperuricémie secondaire au cancer).

## **MISES EN GARDE**

On doit cesser le traitement par MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) **immédiatement** si une éruption cutanée apparaît, car l'éruption peut, dans certains cas, être suivie d'une réaction d'hypersensibilité plus importante, y compris le syndrome de Stevens Johnson, une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS) et une nécrolyse épidermique toxique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On doit procéder à des examens périodiques de la fonction hépatique chez tous les patients sous traitement par l'allopurinol.

Il est recommandé de réduire les doses en présence d'insuffisance rénale ou hépatique. Si on constate une augmentation des anomalies de la fonction hépatique ou rénale, on doit mettre fin au traitement par l'allopurinol. Les patients traités pour l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque

par des diurétiques ou des inhibiteurs de l'ECA, par exemple, pourraient présenter une certaine insuffisance concomitante de la fonction rénale, or, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'allopurinol dans ce groupe.

Risques professionnels : Puisqu'à l'occasion, des cas de somnolence ont été signalés, on doit prévenir les patients d'être prudents lorsqu'ils s'engagent dans des activités exigeant une vigilance de tous les instants.

Un traitement adéquat par l'allopurinol entraînera la dissolution des grosses pierres d'acide urique dans le bassinet des reins et la possibilité qu'elle puisse pénétrer et passer par l'urètre.

L'hyperuricémie asymptomatique comme telle n'est pas, de façon générale, considérée comme une indication nécessitant l'usage de l'allopurinol. Une bonne gestion de la cause sous-jacente, accompagnée de changements alimentaires et d'apport liquidien, pourrait corriger l'affection.

Mercaptopurine ou azathioprine avec allopurinol : Chez les patients sous mercaptopurine ou azathioprine, l'administration concomitante de 300 à 600 mg d'allopurinol/jour exigera une réduction de la dose à environ un tiers ou un quart de la dose habituelle de mercaptopurine ou d'azathioprine. On devra, par la suite, réajuster les posologies de mercaptopurine ou d'azathioprine selon la réponse thérapeutique et tout effet toxique.

Grossesse : MAR-ALLOPURINOL n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer à moins que, selon le jugement du médecin, les bienfaits escomptés l'emportent sur le risque possible pour le fœtus.

Enfants : MAR-ALLOPURINOL n'est pas recommandé chez les enfants, sauf dans les cas d'hyperuricémie secondaire au cancer ou de syndrome de Lesch-Nyhan, car son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans d'autres contextes.

## **PRÉCAUTIONS**

On ne doit pas entamer le traitement par l'allopurinol jusqu'à ce qu'une crise de goutte se soit complètement résorbée, car cela pourrait provoquer l'apparition d'autres crises.

Des crises de goutte aiguës pourraient être précipitées au début du traitement par l'allopurinol chez les nouveaux patients et celles-ci pourraient persister même après que les taux d'acide urique sérique aient commencé à baisser. L'administration prophylactique de colchicine est conseillée, surtout chez les nouveaux patients et ceux qui ont déjà présenté un taux élevé de crises. De plus, il est recommandé d'initier le traitement par une faible dose d'allopurinol (100 et 200 mg par jour) et d'augmenter graduellement la dose jusqu'à ce que la concentration sérique d'acide urique de 6 mg/100 mL ou moins soit atteinte (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si une crise de goutte aiguë se présente alors que le patient reçoit de l'allopurinol, on doit poursuivre le traitement à la même dose et traiter la crise aiguë avec un anti-inflammatoire approprié.

Dans les cas où le taux de formation d'urates est grandement augmenté (p.ex., affection maligne/cancer et son traitement; syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine dans l'urine pourrait, dans de rares cas, grimper suffisamment pour en permettre le dépôt dans les voies urinaires. Ce risque peut être minimisé par une hydratation adéquate afin de maximiser la dilution urinaire.

Allaitement : Les rapports indiquent que l'allopurinol et l'oxipurinol sont excrétés dans le lait maternel humain. Des concentrations de 1,4 mg/L d'allopurinol et de 53,7 mg/L d'oxipurinol ont été observées dans le lait d'une femme qui prenait 300 mg/jour d'allopurinol. On ne dispose cependant d'aucune donnée sur les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites sur les bébés allaités.

Interactions médicamenteuses : Mercaptopurine ou azathioprine : (voir MISES EN GARDE).

Uricosuriques et salicylates : Les uricosuriques, comme le probénécide ou des doses massives de salicylate, augmentent la clairance rénale de l'oxypurinol, le principal métabolite exerçant une action thérapeutique de l'allopurinol, et, par conséquent, l'ajout d'un uricosurique pourrait réduire l'importance de l'inhibition de la xanthine-oxydase par l'oxypurinol. Toutefois, une telle thérapie d'association pourrait être utile pour atteindre des concentrations minimales d'acide urique, pourvu que la charge complète d'acide urique urinaire n'excède pas la compétence de la fonction rénale du patient.

Anticoagulants coumariniques : On a signalé que, dans un contexte expérimental, l'allopurinol prolonge la demi-vie de l'anticoagulant, dicumarol. La pertinence clinique de cette observation n'a pas été établie, mais on devrait garder cette interaction à l'esprit lorsque l'allopurinol est administré à des patients qui sont déjà sous traitement par des anticoagulants, et réévaluer le temps de coagulation.

Chlorpropamide : En présence d'allopurinol, il peut y avoir concurrence dans les tubules rénaux pour l'excrétion de la chlorpropamide. Lorsque la fonction rénale est inadéquate, le risque reconnu de l'activité hypoglycémique prolongée de la chlorpropamide pourrait être accru si l'allopurinol est administré en concomitance.

Vidarabine : L'expérience clinique suggère que la demi-vie plasmatique de la vidarabine est allongée en présence d'allopurinol. Lorsque les deux produits sont utilisés en concomitance, il importe d'être très vigilant pour reconnaître les effets toxiques qui risquent d'être accentués.

Phénytoïne : L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais la pertinence clinique de cette inhibition n'a pas été démontrée.

Théophylline : Dans le cadre d'expériences cliniques, on a signalé l'inhibition du métabolisme de la théophylline chez des sujets normaux ayant reçu des doses élevées d'allopurinol (300 mg, 2 fois par jour). Le mécanisme de l'interaction pourrait s'expliquer par l'implication de la xanthine-oxydase dans la biotransformation de la théophylline chez les humains. Bien qu'il n'existe aucun rapport clinique d'interaction, on doit surveiller les concentrations de théophylline chez les

patients qui entament un traitement par l'allopurinol ou chez qui la dose d'allopurinol est augmentée.

Ampicilline/amoxicilline : Une fréquence accrue d'éruptions cutanées a été rapportée parmi les patients recevant de l'ampicilline ou de l'amoxicilline en concomitance avec l'allopurinol comparativement aux patients qui ne recevaient pas ces deux agents. La cause de l'association signalée n'a pas été établie. Cependant, on recommande aux patients sous allopurinol d'opter pour un médicament autre que l'ampicilline ou que l'amoxicilline, lorsqu'une telle option est disponible.

Cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et méchloréthamine : Une augmentation de la suppression de la moelle osseuse a été observée en présence d'allopurinol parmi les patients souffrant d'une affection néoplasique (autre que la leucémie). Toutefois, dans une étude bien contrôlée de patients traités par la cyclophosphamide, la doxorubicine, la bléomycine, la procarbazine et/ou la méchloréthamine (chlorhydrate de mustine), l'allopurinol n'a pas semblé accroître la réaction toxique des agents cytotoxiques.

Cyclosporine : La documentation suggère que la concentration plasmatique de la cyclosporine peut être accrue pendant le traitement concomitant par l'allopurinol. La possibilité d'une augmentation de la toxicité par la cyclosporine doit être prise en considération si les médicaments sont coadministrés.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Signalisation des effets secondaires soupçonnés**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - Par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - Par la poste au :
 

Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa, Ontario  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à

[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Les réactions indésirables associées avec la prise d'allopurinol sont rares dans l'ensemble de la population et généralement de nature bénigne. L'incidence est plus élevée en présence de troubles rénaux et/ou hépatiques. (Voir MISES EN GARDE).

Réactions cutanées : Les réactions cutanées constituent la réaction indésirable la plus fréquente et elles peuvent survenir à tout moment en cours de traitement. Les réactions peuvent être de nature pruritique, maculopapulaire, parfois écailleuse, parfois purpurique et rarement exfoliative. L'éruption était suivie de graves réactions d'hypersensibilité. On doit cesser le traitement par l'allopurinol **immédiatement** si de telles réactions surviennent. Une fois que les réactions bénignes se sont résorbées, on peut, si désiré, prudemment réintroduire l'allopurinol à petite dose (p.ex., 50 mg/jour) et graduellement augmenter la dose par la suite. Si l'éruption réapparaît, on doit abandonner le traitement par l'allopurinol **de façon permanente**.

Hypersensibilité généralisée : Des réactions cutanées associées à une exfoliation, de la fièvre, des frissons, des nausées et vomissements, une lymphadénopathie, une arthralgie et/ou une éosinophilie, y compris un syndrome de Stevens-Johnson, une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS) et une nécrolyse épidermique toxique sont survenus. Une vasculite et une réponse tissulaire associée peuvent se manifester de plusieurs façons, y compris par une hépatite, une néphrite interstitielle et, très rarement, l'épilepsie. Ces réactions, si elles surviennent, peuvent survenir en tout temps en cours de traitement. Il convient alors de cesser l'administration d'allopurinol **immédiatement** et **de façon permanente**.

Les corticostéroïdes peuvent s'avérer bénéfiques pour surmonter de telles réactions. Lorsque des réactions d'hypersensibilité se sont manifestées, il y avait généralement présence de troubles rénaux et/ou hépatiques, surtout dans les cas qui se sont soldés par un décès.

Lymphadénopathie angio-immunoblastique : On a rarement décrit une lymphadénopathie angio-immunoblastique à la suite d'une biopsie de lymphadénopathie généralisée. Elle semblait être réversible à l'arrêt du traitement par l'allopurinol.

Hépatite granulomateuse : Très rarement, une hépatite granulomateuse, sans évidence manifeste de davantage d'hypersensibilité généralisée, a été décrite. Elle semble être réversible à l'arrêt du traitement par l'allopurinol.

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, douleur abdominale intermittente, nausée et vomissements ont été signalés. Les troubles gastro-intestinaux sont réduits lorsque l'allopurinol est pris après le repas. Une hématurie récurrente a été signalée en tant que manifestation extrêmement rare, tout comme la stéatorrhée.

Système sanguin et lymphatique : On a fait état de rapports occasionnels de réduction du nombre d'éléments formés circulants sanguins, y compris agranulocytose, thrombocytopénie et anémie

aplasique, généralement en association avec des troubles rénaux et/ou hépatiques ou l'administration concomitante de médicaments ayant le potentiel de causer de telles réactions.

Divers : Les effets indésirables suivants ont été signalés à l'occasion : fièvre, malaise généralisé, asthénie, mal de tête, vertige, ataxie, somnolence, coma, dépression, paralysie, paresthésie, dysgueusie, stomatite, changement dans la fréquence des selles, infertilité, nécrose hépatique, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, élévation du taux d'azote uréique, hyperlipémie, trouble visuel, cataractes, changements maculaires, neuropathie, impuissance, diabète sucré, furonculose, alopecie, cheveux décolorés, angine, hypertension, bradycardie, hématurie, œdème, urémie, somnolence, névrite périphérique, œdème de Quinke et gynécomastie.

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez immédiate avec votre centre antipoison régional.

L'ingestion de jusqu'à 22,5 g d'allopurinol a été rapporté, sans qu'il n'y ait manifestation d'effets indésirables. Des signes et symptômes, y compris la nausée, les vomissements, la diarrhée et des étourdissements ont été signalés chez un patient qui avait ingéré 20 g d'allopurinol. Suite à l'application de mesures de soutien d'usage, le patient a récupéré.

L'absorption massive d'allopurinol peut entraîner une inhibition considérable de l'activité de la xanthine-oxydase, ce qui ne devrait pas provoquer d'effets indésirables. Par contre, cela pourrait affecter la médication concomitante, particulièrement la mercaptopurine et/ou l'azathioprine. Généralement, la situation ne nécessite aucun traitement pourvu que la prise du médicament soit interrompue et qu'on assure le maintien d'une hydratation adéquate pour faciliter l'élimination du médicament. Au besoin, on peut recourir à l'hémodialyse. Si, toutefois, d'autres formes de détresse aiguë sont observées, on doit envisager un lavage gastrique. Autrement le traitement est symptomatique.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Adultes : Considérations générales : MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) est administré par voie orale. La posologie quotidienne totale doit être fractionnée en 1 à 3 prises. Lorsque les doses quotidiennes n'excèdent pas 300 mg de MAR-ALLOPURINOL, elles peuvent être prises une fois par jour, après un repas. Les doses plus importantes doivent être administrées en doses fractionnées ne dépassant pas 300 mg. On doit noter le fait que MAR-ALLOPURINOL est généralement mieux toléré s'il est pris après un repas.

Traitement de la goutte : La dose de MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) varie selon la gravité de l'affection. La dose efficace minimale se situe entre 100 et 200 mg. La dose moyenne est de 200 à 300 mg/jour pour les patients atteints de goutte d'intensité légère, 400 à 600 mg/jour pour les patients souffrant de goutte tophacée modérément sévère, et 700 à 800 mg pour les cas graves.

La dose maximale recommandée est de 800 mg/jour chez les patients normorénaux.

Puisque MAR-ALLOPURINOL et ses métabolites sont excrétés uniquement par le rein, il peut s'ensuivre une accumulation du médicament en présence d'insuffisance rénale et la dose de MAR-ALLOPURINOL devrait être réduite en conséquence. Lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 10 mL/min, une posologie quotidienne de 200 mg de MAR-ALLOPURINOL constitue une dose convenable.

Si la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la posologie quotidienne ne devrait pas dépasser 100 mg. En cas d'insuffisance rénale extrême (clairance de la créatinine inférieure à 3 mL/min), on devra peut-être également allonger les intervalles entre les doses. Puisqu'il n'existe aucune façon de mesurer les concentrations sanguines de MAR-ALLOPURINOL, utiliser le taux d'acide urique sérique comme indice est la meilleure façon de déterminer la posologie et la fréquence nécessaire pour maintenir le taux d'acide urique dans le sérum à l'intérieur des valeurs normales.

Une fois qu'on a déterminé la dose de MAR-ALLOPURINOL nécessaire pour produire la concentration désirée d'acide urique sérique, on doit poursuivre avec cette dose jusqu'à ce que la concentration d'acide urique sérique indique un besoin d'ajustement de la dose.

Les concentrations normales d'urates sériques sont atteintes en 1 à 3 semaines. La limite supérieure de la normale est d'environ 6 mg % pour les hommes et les femmes ménopausées et 5 mg % pour les femmes préménopausées. En choisissant la dose qui convient, en association avec un agent uricosurique chez certains patients, il est possible de réduire le taux urique sérique pour qu'il se situe dans les limites de la normale et, si désiré, de le maintenir à un niveau aussi bas que 2 à 3 mg %. Le traitement d'association par MAR-ALLOPURINOL et un uricosurique donnera souvent lieu à une réduction de la posologie pour les deux médicaments.

Pour réduire la possibilité d'une augmentation des crises de goutte aiguës pendant les premières étapes de l'administration de MAR-ALLOPURINOL, on recommande au patient d'entamer le traitement par une faible dose de MAR-ALLOPURINOL (100 à 200 mg par jour) et d'augmenter la dose de 100 mg par jour à intervalles d'une semaine jusqu'à ce qu'un taux d'acide urique sérique d'environ 6 mg % ou moins soit atteint. On pourrait également administrer une dose d'entretien de colchicine en guise de traitement prophylactique lorsqu'on entame le traitement par l'allopurinol; une importante consommation de liquides est conseillée.

Chez les patients sous traitement par les uricosuriques, la colchicine et/ou les anti-inflammatoires, il est sage de poursuivre cette thérapie pendant l'ajustement de la dose d'allopurinol jusqu'à ce que le taux normal d'acide urique sérique et l'absence de crises aiguës ait été maintenus pendant plusieurs mois. S'il le désire, le patient peut ensuite être transféré uniquement au traitement par l'allopurinol.

Pour la prévention de la néphropathie urique pendant la thérapie vigoureuse de la maladie néoplasique : Le traitement par 600 à 800 mg par jour pendant 2 ou 3 jours avant la chimiothérapie ou la radiothérapie est conseillé. Le traitement doit être poursuivi, et la posologie

ajustée au taux d'acide urique sérique, jusqu'à ce que la menace d'hyperuricémie et d'hyperuricosurie soit écartée.

Le traitement par MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) peut se poursuivre pendant la thérapie antimitotique pour la prophylaxie de l'hyperuricémie qui peut survenir pendant les crises naturelles de la maladie. Dans le traitement prolongé, 300 à 400 mg de MAR-ALLOPURINOL par jour suffisent généralement à maîtriser les taux sériques d'acide urique.

Il est essentiel qu'une production urinaire quotidienne de 2 L ou plus soit maintenue pendant le traitement par l'allopurinol; une urine neutre ou alcaline est souhaitée.

Prophylaxie de la lithiase rénale : La dose de départ recommandée de MAR-ALLOPURINOL (allopurinol) pour la prévention de pierres de calcium récurrentes est de 200 à 300 mg par jour en une seule dose ou en doses fractionnées. Le traitement devrait se poursuivre indéfiniment. Certains patients ont reçu des doses d'entretien de 200 à 300 mg par jour, pendant plus de 7 ans. La dose d'entretien peut être réduite à 100 à 200 mg par jour.

Enfants (6 à 10 ans) : Pour le traitement de l'hyperuricémie secondaire associé aux tumeurs malignes et au syndrome Lesch-Nyhan, MAR-ALLOPURINOL doit être administré en doses de 10 mg/kg/jour. La réponse doit être évaluée après environ 48 heures en surveillant les taux d'acide urique sérique et/ou les taux d'acide urique urinaire et en ajustant la dose, au besoin.

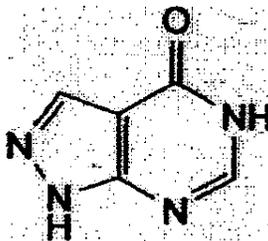
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Allopurinol

Nom chimique : 4H-Pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-one.

Formule développée :



Formule moléculaire ::  $C_5H_4N_4O$

Poids moléculaire : 136,1 g/mol

Description: L'allopurinol est un isomère de position de la base purique naturelle, l'hypoxanthine, dans laquelle le carbone et l'azote aux positions numéros 7 et 8 du noyau purine sont transférés. L'allopurinol est une poudre blanche, inodore et insipide, insoluble dans l'eau froide, soluble dans environ 250 parts d'eau chaude et dans l'hydroxyde de sodium.

### Composition

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

MAR-ALLOPURINOL à 200 et 300 mg : En plus des ingrédients non-médicinaux listés sous 'Composition,' les comprimés à 200 et 300 mg contiennent également le colorant laque aluminium jaune orangé.

### Recommandation en matière de conditionnement et d'entreposage

Conserver à température ambiante (15 – 30 °C).

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

**MAR-ALLOPURINOL** à 100 mg : Comprimés non pelliculés blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes, portant l'inscription « AL » et « 100 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre. Offerts en flacons de 30 et 1 000 comprimés.

**MAR-ALLOPURINOL** à 200 mg : Comprimés non pelliculés de couleur pêche, ronds, biconvexes, portant l'inscription « AL » et « 200 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre. Offerts en flacons de 30 et 1 000 comprimés.

**MAR-ALLOPURINOL** à 300 mg : Comprimés non pelliculés de couleur pêche, ronds, biconvexes, portant l'inscription « AL » et « 300 » de part et d'autre d'une rainure sur une face et rien sur l'autre. Offerts en flacons de 30 et 1 000 comprimés.

## **PHARMACOLOGIE**

Administré par voie orale, l'allopurinol est rapidement absorbé et métabolisé. Le principal métabolite est l'oxypurinol, qui est un inhibiteur de la xanthine-oxydase en soi. L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par le rein. La biotransformation rénale est telle que l'allopurinol possède une demi-vie plasmatique d'environ une heure, tandis que celle de l'oxypurinol dépasse 18 heures. Or, l'effet thérapeutique peut être atteint avec une posologie unique quotidienne de MAR-ALLOPURINOL chez les patients qui prennent 300 mg ou moins par jour.

L'administration d'allopurinol provoque généralement une réduction d'acide urique, tant sérique qu'urinaire, en l'espace de 2 à 3 jours. L'ampleur de la réduction peut être ajusté jusqu'à un certain point en variant la dose d'allopurinol. Les concentrations d'acide urique sérique diminuent graduellement; on doit donc compter une semaine ou plus de traitement par l'allopurinol avant d'atteindre le plein effet du médicament. L'acide urique revient généralement tranquillement aux taux d'avant le traitement lorsqu'on cesse l'administration, principalement en raison de l'accumulation et de la lenteur de la clairance d'oxypurinol. Chez certains patients, tout particulièrement ceux qui sont atteints de goutte tophacée, il est possible qu'une réduction significative de l'excrétion d'acide urique urinaire ne survienne pas, possiblement en raison de la mobilisation d'urates provenant de dépôts tissulaires au fur et à mesure que les taux d'acide urique sériques commence à baisser.

L'augmentation combinée d'hypoxanthine et de xanthine excrétée dans l'urine est généralement, mais pas toujours, considérablement moindre que le déclin associé d'acide urique urinaire. Ceci peut relever de l'inhibition en pseudo-rétroaction de la biosynthèse de la purine par le ribonucléotide de l'allopurinol.

Il a été démontré que la réutilisation de l'hypoxanthine et de xanthine pour la synthèse de l'acide nucléotidique et nucléique est nettement améliorée lorsque leur oxydation est inhibée par l'allopurinol. Cette réutilisation et l'inhibition de rétroaction normale qui devrait découler d'une augmentation des nucléotides de purine disponibles servent à réguler la biosynthèse de la purine,

ce qui, essentiellement compense pour l'anomalie de surproduction d'acide urique.

Il a été démontré que la déficience innée de xanthine-oxydase, qui survient chez les patients atteints de xanthinurie, en tant qu'erreur inné du métabolisme, est compatible avec un bien-être comparatif. Bien que les concentrations urinaires d'oxypurines atteintes avec des doses complètes d'allopurinol puissent exceptionnellement égaler celles (250-600 mg/jour) qui, chez les sujets atteints de xanthinurie, entraînent la formation de calculs urinaires, elles se situent généralement dans la fourchette de 50 à 200 mg et aucun signe de lésion rénal n'a été observé sur le plan clinique. Une cristallurie de xanthine a été signalée dans quelques cas d'exception. La concentration sérique d'oxypurines chez les patients sous allopurinol se situe généralement entre 0,3 mg et 0,4 mg % par comparaison au taux normal d'environ 0,15 mg %. Un taux maximal de 0,9 mg % a été observé lorsque de fortes doses du médicament ont abaissé l'urate sérique à moins de 2 mg %. Dans un cas exceptionnel, on a atteint une valeur de 2,7 mg %. Ces taux sont bien en-deçà du niveau de saturation auquel la précipitation de la xanthine ou de l'hypoxanthine serait censée survenir; il est donc peu probable que des dépôts tissulaires surviennent et aucun n'a été observé à ce jour. Les solubilités de l'acide urique et de la xanthine dans le sérum sont similaires (environ 7 mg %) tandis que l'hypoxanthine est beaucoup plus soluble. La découverte que la clairance des oxypurines est au moins dix fois plus importante que celle de l'acide urique explique la concentration relativement faible d'oxypurine alors que la concentration sérique d'acide urique a diminué de façon marquée. À des concentrations sériques d'oxypurine de 0,3 à 0,9 mg %, les rapports oxypurine/clairance d'inuline se situaient entre 0,7 et 1,9. Le taux de filtration glomérulaire et la clairance des urates chez les patients sous allopurinol n'étaient pas significativement différents de ceux obtenus avant le traitement. La clairance rénale rapide des oxypurines suggère que le traitement par l'allopurinol devrait pouvoir permettre à un patient souffrant de goutte d'augmenter son excrétion totale de purine.

## **TOXICOLOGIE**

### **TOXICITÉ ORALE AIGUË (DL<sub>50</sub>)**

Rats : plus de 1100 mg/kg

Souris : plus de 953 mg/kg

### **TOXICITÉ SUBAIGUË**

Dans une expérience de 13 semaines sur l'alimentation, des rats on reçu 72 mg/kg/jour de médicament; 2 des 10 rats sont morts. À 225 mg/kg/jour, 4 à 10 rats sont morts avant la fin de l'expérience. Les deux groupes présentaient des lésions tubulaires rénales causées par le dépôt de xanthine, lesquels étaient plus grave à la dose plus élevée. Dans le cadre d'expériences chroniques sur l'alimentation, les rats n'ont démontré aucun effet toxique à une posologie de 14 mg/kg/jour après un an. À 24 mg/kg/jour pendant un an, les rats ont présenté une très légère dépression du gain pondéral et de la consommation d'aliments, et cinq des dix animaux présentaient des altérations mineures dans les tubules rénaux, du type exhibé par les rats à la dose plus élevé, tel que précité.

Les chiens ont survécu à des doses orales de 30 mg/kg/jour pendant un an avec aucun changement ou des altérations mineures au niveau du rein et aucune autre anomalie d'importance. À 90 mg/kg/jour pendant un an, il y avait une certaine accumulation de la xanthine dans les reins, qui a entraîné une irritation chronique et de légères altérations tubulaires. Des dépôts, ressemblant à l'hemosidérine, ont été observés dans le système réticulo-endothélial. Une dose plus élevée (270 mg/kg/jour) a donné lieu à d'importantes concentrations dans le bassinet du rein, causant de graves dommages au rein en raison de l'accumulation de xanthine. Le dépôt de xanthine semble être fonction du renouvellement métabolique des purines (qui est proportionnellement plus important pour les petits animaux) et le degré d'inhibition de xanthine-oxydase.

### TÉRATOGENICITÉ

Des études portant sur la reproduction, menées sur des rats et des lapins, ont indiqué que l'allopurinol n'a pas affecté la taille de la portée, le poids moyen de la progéniture à la naissance ou a trois semaines après la naissance, ni a-t-il causé une augmentation du nombre d'animaux mort-nés ou présentant des malformations.

**BIBLIOGRAPHY**

1. Bartels, EC.: Allopurinol (Xanthine Oxidase Inhibitor) in the treatment of Resistant Gout. *J.A.M.A.* Vol. 198, No. 7, 708-712.
2. Bissada, N.K., Finkbeiner, A.E., and Redman, J.F.: The Evaluation and Management of Patients with Urinary Tract Calculous Disease. Part II: Surgical and Medical Management. *J. Ark. Med. Soc.* Vol. 74, July 1977, 91-94.
3. Bragonier, J.R., Roesky, N., and Carver, M.J.: Teratogenesis: Effects of Substituted Purines and the Influence 4-Hydroxypyrazolopyrimidine in the Rat. (29345) *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* Vol. 116, 1964, 685-688.
4. Brewis, I., Ellis, R.M., and Scott, J.T.: Single Daily Dose of Allopurinol. *Ann. Rheum. Dis.* (1975) 34, 256-259.
5. Birney, W.G., Ogden, D., Bartholemew, B., and Smyth, C.J.: The Influence of Allopurinol on Renal Function in Gout. *Arthr. Rheum.*, Vol. 18, No. 6 (Nov.-Dec. 1975) Suppl. 877-881.
6. Burroughs-Wellcome: Zyloprim<sup>®</sup> Product Monograph, March 9, 1976.
7. Coe, F.L., and Raisin, L.: Allopurinol Treatment of Uric Acid Disorders in Calcium-Stone Formers. *The Lancet*, Jan. 20, 1973, 129-131.
8. Coffey, J.J., White, C.A., Lesk, A.B., Rogers, W.I., and Serpick, A.A.: Effect of Allopurinol on the Pharmacokinetics of 6-Mercaptopurine (NSC755) in Cancer Patients. *Cancer Research* 32, June 1972, 1283-1289.
9. DeConti, R.C., and Calabrese, P.: Use of Allopurinol for Prevention and Control of Hyperuricemia in Patients with Neoplastic Disease. *N. Eng. J. Med.* Vol. 274, No. 9, March 3, 1966, 481-486.
10. Elion, G.B., Callahan, S., Nathan, H., Bieber, S., Rundles, R.W., and Hitchings, G.H.: Potentiation by Inhibition of Drug Degradation: 6-Substituted Purines and Xanthine Oxidase. *Biochem. Pharmacol.* 1963, Vol. 12, 85-93.
11. Elion, G.B., Yu, T.F., Gutman, A.B., and Hitchings, G.H.: Renal Clearance of Oxipurinol, the chief Metabolite of Allopurinol. *Am. J. Med.* Vol. 45, July 1968, 69-77.
12. Fraser, D., Little, A.H., and Bartle, W.R.: Efficacy of Allopurinol in Single Daily Dose. *Can. Fam. Physician* 23: 89, Jan. 1977, 87-91.

13. Goldfinger, S., Klineberg, J.R., and Seegmiller, J.E.: The Renal Excretion of Oxypurines. *J. Clin. Invest.* Vol. 44, No. 4, 1965, 623-628.
14. Hitchings, G.H.: Pharmacology of Allopurinol. *Arthr.* Vol. 18, No. 6 (Nov.-Dec. 1975) Suppl. 863-860.
15. Krakoff, I.H.: Clinical Pharmacology of Drugs which Influence Uric Acid Production and Excretion. *Pharmacol. Therap.* Vol. 8, 1967, 124-138.
16. Krakoff, I.H., and Meyer, R.L.: Prevention of Hyperuricemia in Leukemia and Lymphoma *J.A.M.A.* Vol. 193, No. 1, July 5, 1965, 89-94.
17. Landgrebe, A.R., Nyhan, W.L., and Coleman, M.: Urinary-Tract Stones Resulting from the Excretion of Oxypurinol. *N. Eng. J. Med.* Mar. 20, 1975, 626-627.
18. Lang, Pearson G.: Severe Hypersensitivity Reactions to Allopurinol. *Southern Medical Journal*, Vol. 72, No. 11, Nov. 1979.
19. Loebel, W.Y., and Scott, J.T.: Withdrawal of Allopurinol In Patients with Gout. *Ann. Rheum. Dis.* (1974) 33, 304-307.
20. Lupton, George P., Odom, R.B.: The Allopurinol Hypersensitivity Syndrome. *J. Amer. Acad. Derm.* Vol. 1, No. 4, October 1979.
21. McCollister, R.J., Gilbert, W.R., Ashton, D.M., and Wyngaarden, J.B.: Pseudofeedback Inhibition of Purine Synthesis by 6-Mercaptopurine Ribonucleotide and other Purine Analogues. *J. Biol. Chem.* Vol. 239, No. 5, May 1964, 1560-1563.
22. Mikklesen, W.M., Strottman, M.P., and Thompson, G.R.: Allopurinol in the Treatment of Neoplastic Disease Complicated by Hyperuricemia. *Arch. Intern. Med.* Vol. 20, July, 1967, 12-18.
23. Ogryzlo, M.A., Urowitz, M.B., Weber, H.M., and Houpt, J.B.: The Treatment of Gout and Disorders of Uric Acid Metabolism with Allopurinol. *Can. Med. Ass. J.*, Nov. 26, 1966, Vol. 95, 1120-1127.
24. Pond, S.M., Graham, G.G., Wade, D.N., and Sudlow, G.: The Effects of Allopurinol and Clofibrate on the Elimination of Coumarin Anticoagulants in Man. *Aust. N.Z. J. Med.* (1975) 5, 324-328.
25. Rodnan, G.P., Robin, J.A., and Tolchin, S.: Efficacy of a Single Daily Dose of Allopurinol in Gouty Hyperuricemia. *Israel. J. Med. Sci.* Vol. 9, No. 8, Aug. 1973, 1111-1112.

26. Rodnan, G.P., Robin, J.A., Tolchin, S., and Elion, G.B.: Allopurinol and Gouty Hyperuricemia. Efficacy of a Single Daily Dose. *J.A.M.A.*, Vol. 231, No. 11, 1975, 1143-1147.
27. Lowenthal, D.T.: The Treatment of Hyperuricemia. *A.F.P.* Vol. 14, No. 1, July, 1976, 98-100.
28. Rundles, R.W., Wyngaarden, J.B., Hitchings, G.H., Elion, G.B., and Silberman, H.R.: Effects of a Xanthine Oxidase Inhibitor on Thiopurine Metabolism, Hyperuricemia and Gout. *Trans. Am. Assoc. Physicians* (76) 1963, 126-140.
29. Smith, M.J.V.: Placebo Versus Allopurinol for Renal Calculi. *J. Urol.* Vol. 117, June 1977, 690-692.
30. Weinberger, A.: Dissolution of Uric Acid Calculi. (letter) *J.A.M.A.* Feb. 23, 1979, Vol. 241, No. 8, p. 790.
31. Yu, T.F., and Gutman, A.B.: Effect of Allopurinol (4-Hydroxypyrazolo- (3, 4-d) pyrimidine) on Serum and Urinary Uric Acid in Primary and Secondary Gout. *Am. J. Med.* Vol. 37, Dec. 1964, 885-898.
32. Product Monograph for Zyloprim<sup>®</sup> (Allopurinol) 100 mg, 200 mg and 300 mg tablets, AA PHARMA INC., Control # 141409. Date of Preparation: September 15, 2010.