

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-ALLOPURINOL

Allopurinol en comprimés USP

100, 200 et 300 mg

Inhibiteur de la xanthine-oxydase

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

DATE DE RÉVISION:
le 13 mai 2019

Numéro de contrôle: 226702

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **APO-ALLOPURINOL**

Allopurinol en comprimés USP

100, 200 et 300 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de la xanthine-oxydase

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'allopurinol est un analogue structural de l'hypoxanthine. La réduction des taux sériques et urinaires d'acide urique résulte de 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 son analogue xanthinique correspondant, l'oxypurinol, qui est aussi un inhibiteur de la xanthine-oxydase. L'action de l'allopurinol, qui bloque 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.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le traitement de la goutte primaire ou secondaire à une hyperuricémie, concomitante à des dyscrasies sanguines et à leur traitement.

Le traitement des néphropathies primaires ou secondaires liées à l'acide urique, avec ou sans signes ou symptômes de goutte concomitants.

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 les taux d'uricémie. S'emploie également dans le traitement et la prophylaxie des néphropathies uriques 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).

La prévention de l'apparition et de la récurrence de calculs ou de gravier d'acide urique et de la lithiase calcique dans les reins des patients atteints d'hyperuricémie et/ou d'hyperuricosurie.

CONTRE-INDICATIONS

Ne doit pas être administré à des patients hypersensibles à l'allopurinol ou qui ont déjà eu une réaction grave à ce médicament ou à l'un des composants de la préparation.

APO-ALLOPURINOL (allopurinol) est contre-indiqué pour les mères qui allaitent et les enfants (sauf ceux atteints d'hyperuricémie secondaire à une tumeur maligne).

MISES EN GARDE

L'utilisation d'APO-ALLOPURINOL (allopurinol) doit être interrompue immédiatement en cas dès la première manifestation d'éruption cutanée, car celle-ci peut être suivie dans certains cas d'une réaction d'hypersensibilité plus grave, comme le syndrome de Stevens-Johnson, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux et une nécrolyse épidermique toxique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut effectuer périodiquement des tests de la fonction hépatique chez tous les patients qui suivent un traitement par l'allopurinol.

Il faut diminuer les doses chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Le traitement doit être interrompu en cas de recrudescence d'anomalies de la fonction hépatique ou rénale. Les patients suivant un traitement de l'hypertension ou de l'insuffisance cardiaque, par exemple par des diurétiques ou des IECA, peuvent aussi être affectés d'une certaine dysfonction rénale; l'allopurinol doit être utilisé avec prudence dans ce groupe.

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

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.

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

Mercaptopurine ou azathioprine avec allopurinol : Chez les patients qui reçoivent de la mercaptopurine ou de l'azathioprine, l'administration concomitante de 300 à 600 mg d'allopurinol/jour impliquera une réduction de la dose à environ un tiers ou un quart de la dose habituelle de mercaptopurine ou d'azathioprine. L'ajustement posologique subséquent de la

mercaptopurine ou de l'azathioprine doit être fonction de la réponse thérapeutique et de tout effet toxique.

Grossesse : APO-ALLOPURINOL n'est pas recommandé pour les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir, sauf si, de l'avis du médecin, les possibles bienfaits ne dépassent le risque éventuel pour le fœtus.

Pédiatrie : APO-ALLOPURINOL ne doit pas être administré à des enfants, sauf s'ils sont atteints d'une hyperuricémie secondaire à des tumeurs malignes, ou du syndrome de Lesch-Nyhan, car l'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies dans d'autres contextes.

PRÉCAUTIONS

Le traitement par l'allopurinol ne doit pas être instauré tant que la crise aiguë de goutte n'a pas complètement disparu, car il pourrait autrement précipiter d'autres crises.

Les crises de goutte aiguës peuvent être provoquées par l'instauration du traitement par l'allopurinol chez les nouveaux patients, même après que les taux d'acide urique sérique ont commencé à diminuer. L'administration prophylactique de colchicine est conseillée, en particulier pour les nouveaux patients et ceux dont le taux antérieur de goutte est élevé. De plus, il est recommandé au patient de commencer par une faible dose d'allopurinol (100 et 200 mg par jour), et de l'augmenter graduellement jusqu'à ce que le taux d'acide urique sérique soit de 6 mg/100 mL ou moins (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Si les patients traités par l'allopurinol connaissent des crises de goutte aiguës, il faut poursuivre le traitement et maintenir la posologie durant la prise en charge de la crise aiguë par un anti-inflammatoire adéquat.

Lorsque le taux de formation d'urate augmente considérablement (p. ex. en cas de tumeur maligne ou durant son traitement; syndrome de Lesch-Nyhan), la concentration absolue de xanthine dans l'urine pourrait, dans de rares cas, augmenter suffisamment pour que ce produit soit éliminé par voie urinaire. Ce risque peut être réduit au minimum par une hydratation adéquate permettant d'assurer une dilution urinaire optimale.

Allaitement : Selon certains rapports, l'allopurinol et l'oxypurinol 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'oxypurinol ont été détectées dans le lait maternel chez des femmes prenant 300 mg/jour d'allopurinol. Cependant, nous ne disposons d'aucune donnée concernant 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 : 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. Cependant, un tel traitement d'association peut servir à atteindre les taux minimaux d'acide urique sérique à condition que la charge d'acide urique urinaire totale ne dépasse pas les capacités de la fonction rénale du patient.

Anticoagulants coumariniques : On a rapporté que, dans des conditions expérimentales, l'allopurinol prolongeait la demi-vie de l'anticoagulant dicumarol. La signification clinique de ce

phénomène n'a pas été établie, mais cette interaction doit être gardée à l'esprit lorsque l'allopurinol est administré à des patients qui suivent déjà un traitement anticoagulant, et il faut réévaluer les délais de coagulation.

Chlorpropamide : 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 : 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 : L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais la signification clinique du phénomène n'a pas été établie.

Théophylline : L'inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée chez des sujets en bonne santé, à raison de 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 : Une augmentation de la fréquence des éruptions cutanées a été rapportée parmi les patients recevant de l'ampicilline ou de l'amoxicilline avec de l'allopurinol,

comparativement aux patients qui ne prenaient pas ces deux médicaments. La cause de cette association n'a pas été établie. Cependant, il est recommandé aux patients traités par l'allopurinol d'utiliser, si possible, un autre médicament que l'ampicilline ou l'amoxicilline.

Cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine et méchloroéthamine : On a rapporté 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 auprès de patients traités par le cyclophosphamide, la doxorubicine, la bléomycine, la procarbazine et/ou la méchloroéthamine (chlorhydrate de mustine), l'allopurinol n'a pas semblé augmenter la réaction toxique des agents cytotoxiques.

Cyclosporine : 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables associés à l'allopurinol sont rares pour la plupart des patients traités, et généralement mineurs. Leur fréquence est plus élevée en cas de trouble rénal et/ou hépatique (voir MISES EN GARDE).

Réactions cutanées : Il s'agit des réactions les plus courantes et elles peuvent survenir à tout moment pendant le traitement. Elles peuvent être prurigineuses, maculopapuleuses, parfois squameuses ou purpuriques, et rarement exfoliatives. L'éruption cutanée a été suivie de réactions

d'hypersensibilité graves. En pareils cas, 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 réintroduit avec précaution à raison d'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**.

Hypersensibilité généralisée : Des réactions cutanées associées à l'exfoliation, à une fièvre, à des frissons, à des nausées et à des vomissements, à une lymphadénopathie, à une arthralgie et/ou à une éosinophilie ressemblant au syndrome de Stevens-Johnson une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux et une nécrolyse épidermique toxique, 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 se déclarer à tout moment pendant le traitement. Le traitement par l'allopurinol doit être interrompu **immédiatement** et **de façon permanente**.

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

Lymphadénopathie angio-immunoblastique : 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.

Hépatite granulomateuse : L'hépatite granulomateuse, sans signe manifeste d'hypersensibilité généralisée, a été très rarement rapportée. Elle semble être réversible une fois le traitement par l'allopurinol interrompu.

Troubles gastro-intestinaux : La diarrhée, la douleur abdominale intermittente, les nausées et les vomissements ont été rapportés. Les troubles gastro-intestinaux diminuent si l'allopurinol est pris après les repas. L'hématémèse récurrente a été signalée parmi les événements extrêmement rares, tout comme la stéatorrhée.

Système hématologique et lymphatique : On a rapporté 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.

Autres : Les effets indésirables suivants ont été rapportés occasionnellement : fièvre, malaise général, asthénie, céphalée, vertige, ataxie, perturbation du sommeil, coma, dépression, paralysie, paresthésie, dysgueusie, stomatite, modification des habitudes intestinales, infertilité, nécrose hépatique, anomalie des tests de la fonction hépatique, augmentation du taux de BUN, hyperlipémie, troubles visuels, cataractes, altérations maculaires, neuropathie, impotence, diabète, furonculose, alopécie, trouble capillaire, angine, hypertension, bradycardie, hématurie, œdème, urémie, somnolence, névrite périphérique, œdème de Quincke et gynécomastie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

L'ingestion d'un maximum de 22,5 g d'allopurinol exempte d'effet indésirable a été rapportée.

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 d'allopurinol. Il s'est rétabli après l'instauration de mesures de soutien.

L'absorption massive d'allopurinol peut entraîner une inhibition considérable de l'activité de la xanthine-oxydase, ce qui ne devrait pas impliquer d'effets indésirables à l'exception d'une interaction avec un éventuel médicament concomitant, comme 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 pour faciliter l'excrétion du médicament. Au besoin, on peut recourir à une hémodialyse. Cependant, si d'autres formes de souffrance aiguë sont observées, il faudra alors envisager un lavage gastrique, autrement le traitement est symptomatique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes : Considérations générales : APO-ALLOPURINOL (allopurinol) s'administre par voie orale. La prescription quotidienne totale doit être divisée en une à trois doses. Les doses quotidiennes allant jusqu'à 300 mg d'APO-ALLOPURINOL inclusivement peuvent être prises une fois par jour après un repas. Les quantités plus importantes doivent être fractionnées en doses multiples ne dépassant pas chacune 300 mg. Notons qu'APO-ALLOPURINOL est généralement mieux toléré s'il est pris après les repas.

Traitement de la goutte : La dose d'APO-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 à 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'APO-ALLOPURINOL et ses métabolites sont uniquement excrétés par voie rénale, l'accumulation du médicament est possible en cas d'insuffisance rénale, et la dose d'APO-ALLOPURINOL doit être réduite en conséquence. Lorsque la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 10 mL/min, une posologie quotidienne de 200 mg d'APO-ALLOPURINOL convient. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la posologie quotidienne ne doit pas dépasser 100 mg. En cas d'insuffisance rénale extrême (clairance de la créatinine inférieure à 3 mL/min), l'intervalle entre les doses peut aussi être prolongé. Étant donné qu'il n'existe aucune méthode simple de mesure des concentrations sanguines d'APO-ALLOPURINOL, la dose et la fréquence posologique suffisantes pour maintenir un taux d'acide urique sérique dans l'intervalle normal peuvent être déterminées de manière optimale en se servant du taux d'acide urique sérique comme indice.

Une fois que la dose quotidienne d'APO-ALLOPURINOL nécessaire pour produire le taux d'acide urique sérique souhaité a été calculée, cette dose doit être maintenue jusqu'à ce que le taux d'acide urique sérique appelle un ajustement de la posologie.

Les taux d'urate sérique normaux sont obtenus en une à trois semaines. La limite supérieure normale est d'environ 6 mg % pour les hommes et les femmes postménopausées, et de 5 mg %

pour les femmes en préménopause. En choisissant la dose adéquate, et en prescrivant à certains patients des agents uricosuriques, il est possible de réduire le taux d'acide urique à une valeur normale et, si nécessaire, de le maintenir à seulement 2 à 3 mg %. Le traitement associant APO-ALLOPURINOL et des agents uricosuriques suppose généralement une réduction de la posologie des deux agents.

Pour réduire le risque de crises aiguës de goutte au début du traitement par APO-ALLOPURINOL, il est recommandé de commencer par une faible dose d'APO-ALLOPURINOL (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 %. Il faut également 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 traités par des agents uricosuriques, la colchicine et/ou des anti-inflammatoires, il serait sage de poursuivre le traitement tandis 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. Si nécessaire, 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 : Traitement par 600 à 800 mg par jour indiqué pendant deux ou trois jours avant la chimiothérapie ou la radiothérapie. Le traitement doit se poursuivre à la posologie ajustée en fonction du taux d'acide urique sérique jusqu'à l'extinction du risque d'hyperuricémie ou d'hyperuricosurie.

Le traitement par APO-ALLOPURINOL (allopurinol) peut coïncider avec le traitement antimétabolique pour la prophylaxie de l'hyperuricémie, qui peut être consécutive à des crises naturelles liées à la maladie. Pour le traitement à long terme, 300 à 400 mg d'APO-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 posologie initiale recommandée d'APO-ALLOPURINOL (allopurinol) pour la prévention des calculs calciques récurrents est comprise entre 200 et 300 mg par jour, en une dose ou en doses multiples. Le traitement doit se poursuivre indéfiniment. Certains patients ont reçu des posologies 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 100-200 mg par jour.

Enfants (6 à 10 ans) : Pour le traitement de l'hyperuricémie secondaire associée à des tumeurs malignes ou du syndrome de Lesch-Nyhan, APO-ALLOPURINOL doit être administré en 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 en ajustant la dose au besoin.

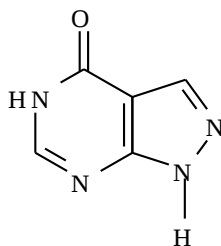
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom générique : Allopurinol

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_5H_4N_4O$

Poids moléculaire : 136,11 g/mol

Description : 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.

Composition

En plus de l'allopurinol, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, et stéarate de magnésium.

APO-ALLOPURINOL à 200 et 300 mg : En plus des ingrédients non médicinaux précités, les comprimés d'APO-ALLOPURINOL à 200 et à 300 mg contiennent aussi le colorant en laque d'aluminium jaune soleil à 40 %.

Stabilité et conservation

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Conserver dans des contenants bien fermés.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

APO-ALLOPURINOL à 100 mg : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et rainuré, portant l'inscription « ALL | 100 » d'un côté, contient 100 mg d'allopurinol. Offert en flacons de 100 ou de 1 000 comprimés.

APO-ALLOPURINOL 200 mg : Chaque comprimé pêche, rond, biconvexe et rainuré, portant l'inscription « ALL | 200 » d'un côté, contient 200 mg d'allopurinol. Offert en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

APO-ALLOPURINOL 300 mg : Chaque comprimé orange, rond, biconvexe et rainuré, portant l'inscription « ALL | 300 » d'un côté, contient 300 mg d'allopurinol. Offert en flacons de 100 ou de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Lorsqu'il est pris par voie orale, l'allopurinol est rapidement absorbé et rapidement métabolisé. Le principal métabolite est l'oxypurinol, 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'oxypurinol dépasse 18 heures. Ainsi, l'effet thérapeutique peut être obtenu par l'administration quotidienne d'allopurinol chez les patients qui prennent une dose de 300 mg ou moins par jour.

En général, l'administration de l'allopurinol entraîne une diminution du taux d'acide urique sérique et urinaire en deux ou trois jours. L'ampleur de cette baisse peut être ajustée dans une certaine mesure en faisant varier la dose d'allopurinol. Les taux d'acide urique sérique 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 taux préthérapeutiques lentement, généralement après l'arrêt du traitement. Cela s'explique en grande partie par l'accumulation et la clairance lente de l'oxypurinol. Chez certains patients, ceux qui sont atteints de goutte tophacée notamment, il se peut que la diminution significative de l'excrétion d'acide urique urinaire ne se produise pas, possiblement à cause du métabolisme de l'urate provenant des dépôts tissulaires, lorsque les taux d'acide urique sérique commencent à baisser.

L'augmentation combinée de l'hypoxanthine et de la xanthine excrétées dans l'urine 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.

Il a été démontré que la réutilisation de l'hypoxanthine et de la xanthine pour la synthèse des nucléotides et de l'acide nucléique était beaucoup plus élevée lorsque leurs oxydations étaient inhibées par l'allopurinol. Cette réutilisation et l'inhibition rétroactive normale, qui résulteraient 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 diminuent généralement entre 50 et 200 mg, sans qu'on n'observe de signes cliniques de lésion rénale. La cristallurie liée à la xanthine a été rapportée dans quelques cas très rares. La concentration sérique d'oxypurines chez les patients traités par l'allopurinol est généralement comprise entre 0,3 mg et 0,4 mg % par rapport à un taux normal d'environ 0,15 mg %. Un taux maximal de 0,9 mg % a été détecté lorsque l'urate sérique a diminué à moins de 2 mg % par l'effet de doses élevées de médicament. Dans un cas exceptionnel, une valeur de 2,7 mg % 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 toujours pas été signalé. Les solubilités de l'acide urique et de la xanthine dans le sérum sont équivalentes (environ 7 mg %), 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 d'acide urique sérique est considérablement inférieur. Lorsque les taux d'oxypurine sérique sont de 0,3 à 0,9 mg %, les ratios de la clairance de l'oxypurine/inuline sont compris entre 0,7 et 1,9. Le taux de filtration glomérulaire et la clairance de l'urate chez les patients traités par l'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.

TOXICOLOGIE

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 démontré une dépression très légère du gain pondéral et de la consommation d'aliments, et 5 rats sur 10 ont présenté 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 hémossidérine ont été observés dans le système réticulo-endothélial. Une dose plus élevée (270 mg/kg/jour) a entraîné des concentrations élevées dans le bassin 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.

TÉRATOGENICITÉ

Les études sur la reproduction chez le rat et le lapin ont indiqué que l'allopurinol n'affectait pas la taille des portées, 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.