

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyloric 100, tabletten 100 mg  
Zyloric 200, tabletten 200 mg  
Zyloric 300, tabletten 300 mg

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zyloric 100: Elke tablet bevat 100 mg allopurinol.  
Zyloric 200: Elke tablet bevat 200 mg allopurinol.  
Zyloric 300: Elke tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 100 mg tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 50 mg lactose.  
Elke 200 mg tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 100 mg lactose.  
Elke 300 mg tablet bevat lactosemonohydraat, overeenkomend met 150 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet. De 100 mg en 300 mg tabletten bevatten een breukstreep. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.  
Zyloric 100: wit tot gebroken wit ronde, biconvexe tablet met code Z1.  
Zyloric 200: wit tot gebroken wit ronde, biconvexe tablet met code Z2.  
Zyloric 300: wit tot gebroken wit ronde, biconvexe tablet met code Z3.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Alle vormen van hyperurikemie die niet met een dieet onder controle te brengen zijn, inclusief secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong en bij klinische complicaties van hyperurikemische toestanden, in het bijzonder manifeste jicht, uraatnefropathie en voor het oplossen en de preventie van urinezuurkristallen (nierstenen)
- De behandeling van recidiverende, gemengde, calciumoxalaatkristallen bij gelijktijdige hyperurikemie, als vocht, dieet en vergelijkbare maatregelen hebben gefaald.

Kinderen en adolescenten

- Secundaire hyperurikemie van diverse oorsprong
- Urinezuurnefropathie tijdens behandeling van leukemie
- Aangeboren enzymdeficiëntiestoornissen, Lesch-Nyhan-syndroom (gedeeltelijke of totale hypoxanthine-guaninefosforibosyl-transferasedeficiëntie) en adeninefosforibosyl-transferasedeficiëntie.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

*Volwassenen*

2-10 mg/kg lichaamsgewicht/dag of 100-200 mg dagelijks bij lichte aandoeningen, 300-600 mg

dagelijks bij matig ernstige aandoeningen, of 700-900 mg dagelijks bij ernstige aandoeningen. Allopurinol moet worden gestart in een lage dosering, bv. 100 mg/dag, om het risico op bijwerkingen te verlagen en de dosering mag enkel worden verhoogd als de serumuraatrespons onbevredigend is. Bijzondere voorzichtigheid is geboden als de nierfunctie slecht is (zie rubriek 4.2 'Patiënten met nierfunctiestoornissen' en rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

10-20 mg/kg lichaamsgewicht/dag tot een maximum van 400 mg per dag in 3 verschillende doses. Gebruik bij kinderen is zelden geïndiceerd met uitzondering van maligne aandoeningen, met name bij leukemie en bepaalde enzymstoornissen, bijvoorbeeld Lesch-Nyhan-syndroom.

#### *Ouderen*

Er zijn geen speciale doseringsaanbevelingen. De laagste dosering die voldoende uraatverlaging geeft, dient te worden gebruikt. Raadpleeg het doseringsadvies onder rubriek 4.2 'Patiënten met nierfunctiestoornissen' (zie ook rubriek 4.4).

#### *Patiënten met nierfunctiestoornissen*

Allopurinol en zijn metabolieten worden door de nier verwijderd. Nierinsufficiëntie kan daarom leiden tot retentie van het geneesmiddel en/of zijn metabolieten. De plasmahalfwaardetijden kunnen bijgevolg verlengd zijn. Het volgende schema kan dienen als richtlijn voor dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie:

<b>Creatinineklaring</b>	<b>Dosering</b>
> 20 ml/min	normale dosering
10-20 ml/min	100-200 mg/dag
< 10 ml/min	100 mg/dag of langere toedieningsintervallen

Er moet serieuze aandacht worden geschonken aan de aanwezigheid van verminderde nierfunctie, door behandeling te beginnen met een maximale dosering van 100 mg/dag en deze pas te verhogen als de serumreactie en/of de urinefrequentiereactie onvoldoende is.

Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg/dag te gebruiken of enkelvoudige doses van 100 mg bij langere intervallen dan een dag.

Indien controle van de plasmaoxipurinolconcentratie beschikbaar is, dient de dosis te worden aangepast om plasmaoxipurinolspiegels onder 100 micromol/l te houden (15,2 microgram/ml).

Allopurinol en zijn metabolieten worden door middel van nierdialyse verwijderd. Als dialyse 2 tot 3 keer per week noodzakelijk is, dient een alternatief doseringsschema van 300-400 mg allopurinol onmiddellijk na elke dialyse te worden overwogen en geen tussentijdse toediening.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met leverinsufficiëntie dienen verlaagde doses te worden gebruikt. Periodieke leverfunctietesten worden aanbevolen in de vroege fase van de behandeling.

#### *Behandeling van aandoeningen met hoge uraatstofwisseling, zoals neoplasie, Lesch-Nyhan-syndroom*

Het wordt aangeraden om bestaande hyperurikemie en/of hyperuricosurie met allopurinol te corrigeren voordat met een cytotoxische behandeling wordt begonnen. Het is van belang om voor voldoende hydratatie te zorgen om optimale diurese te behouden en om te proberen de urine te alkaliseren om de oplosbaarheid van uraat/urinezuur te vergroten. De dosis allopurinol dient laag te worden gehouden.

Indien uraatnefropathie of andere pathologie de nierfunctie heeft belemmerd, dienen de doseringsadviezen zoals bij rubriek 4.2 'Patiënten met nierfunctiestoornissen' te worden gevolgd.

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

### *Patiënten met huidreacties*

De toediening van allopurinol moet *onmiddellijk* worden gestaakt als huidreacties optreden. Na herstel van *milde* reacties kan, na zorgvuldige afweging van het risico, eventueel opnieuw met allopurinol gestart worden in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag). Daarna zou de dosis geleidelijk kunnen worden opgevoerd onder controle van de huidreacties en andere mogelijke bijwerkingen. Indien de uitslag terugkeert, moet *permanent* met allopurinol gestopt worden aangezien ernstiger overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8).

### *Controle-advies*

Dosering dient te worden aangepast op geleide van de serumuraatconcentraties en uraat/urinezuurspiegels in de urine.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Allopurinol kan eenmaal per dag oraal worden ingenomen. Om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te verhogen, dient het na een maaltijd te worden ingenomen. Indien de dagelijkse dosis hoger wordt dan 300 mg en er is sprake van duidelijke gastro-intestinale onverdraagbaarheid, dan kan een gedeelde dosering geschikt zijn.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN

Overgevoeligheidsreacties op allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren, waaronder maculopapulair exantheem, overgevoeligheidssyndroom (ook bekend als DRESS) en SJS/TEN. Deze reacties zijn klinische diagnoses en de manier waarop ze zich klinisch presenteren blijft de basis voor de besluitvorming. Als zich op enig moment tijdens de behandeling dergelijke reacties voordoen, dient allopurinol onmiddellijk te worden gestaakt. Patiënten met het overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN mogen niet opnieuw worden blootgesteld aan allopurinol. Corticosteroïden kunnen helpen bij cutane overgevoeligheidsreacties.

HLA-B\*5801-allele

Van het HLA-B\*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol-gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De frequentie waarmee het HLA-B\*5801-allel voorkomt verschilt sterk tussen etnische bevolkingsgroepen: tot 20% bij Han-Chinezen, 8-15% bij de Thai, ongeveer 12% bij Koreanen en 1-2% bij mensen van Japanse of Europese afkomst.

Bij patiëntensubgroepen waarvan bekend is dat de prevalentie van HLA-B\*5801 hoog is, dient screening op dit allel overwogen te worden vóór aanvang van de behandeling met allopurinol. Chronische nierziekte kan het risico bij deze patiënten nog meer vergroten. Indien er geen HLA-B\*5801-genotypering beschikbaar is voor mensen van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst, dienen de voordelen vóór aanvang van de behandeling zorgvuldig te worden beoordeeld en groter worden geacht dan de mogelijke hogere risico's. De bruikbaarheid van genotypering is niet vastgesteld bij andere patiëntenpopulaties.

Als bekend is dat de patiënt drager van HLA-B\*5801 is (met name bij patiënten van Han-Chinese, Thaise of Koreaanse afkomst), dient er niet met allopurinol te worden gestart tenzij er geen andere redelijke therapeutische opties zijn en de voordelen naar verwachting groter zijn dan de risico's. Extra

waakzaamheid wat betreft verschijnselen van het overgevoeligheidssyndroom of SJS/TEN is geboden en de patiënt dient te worden verteld dat hij/zij onmiddellijk met de behandeling moet stoppen zodra er symptomen optreden.

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

#### Acute jichtaanvallen

Een behandeling met allopurinol dient niet te worden gestart voordat een acute jichtaanval volledig voorbij is, aangezien dit nieuwe aanvallen zou kunnen uitlokken.

In het begin van de behandeling met allopurinol kan, evenals bij uricosurica, een acute aanval van jicht worden uitgelokt. Het is derhalve raadzaam om gedurende tenminste een maand een geschikt anti-inflammatoir middel of colchicine als profylaxe te geven. Men dient de literatuur te raadplegen om details te achterhalen over geschikte dosering, voorzorgsmaatregelen en waarschuwingen.

Wanneer zich een acute aanval ontwikkelt bij patiënten die allopurinol gebruiken, dient de behandeling met een ongewijzigde dosering te worden voortgezet terwijl de acute aanval wordt behandeld met een geschikt anti-inflammatoir middel.

Allopurinol dient niet te worden voorgeschreven aan patiënten die met azathioprine of 6-mercaptopurine worden behandeld, tenzij de dosering van deze geneesmiddelen tot 25% van de daarvoor voorgeschreven dosis wordt gereduceerd (zie rubriek 4.5).

Allopurinol dient *onmiddellijk* te worden gestaakt wanneer huiduitslag of andere aanwijzingen voor overgevoeligheid optreden (zie rubriek 4.8).

#### Nier- of leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie dienen doseringen te worden verlaagd. Patiënten die wegens hypertensie of hartinsufficiëntie worden behandeld, bijvoorbeeld met diuretica of ACE-remmers, kunnen eventueel gelijktijdig een zekere mate van nierfunctiestoornis hebben en allopurinol dient met voorzichtigheid in deze groep te worden toegepast.

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica (inclusief thiazidediuretica) kan leiden tot een verhoogd risico op door allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de dosis allopurinol worden aangepast indien een verminderde nierfunctie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2)

#### Asymptomatische hyperurikemie

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

#### Xanthineneerslagen

Bij omstandigheden waarin de uraatvorming zeer sterk is toegenomen (bijv. bij maligniteiten en hun behandeling, Lesch-Nyhan-syndroom), kan de absolute xanthineconcentratie in urine, in zeldzame gevallen, stijgen tot een peil waarbij neerslag in de urinewegen kan optreden. Dit risico kan verminderd worden door te zorgen voor adequate hydratatie voor een maximale diurese.

#### Invloed op urinezuurstenen

Adequate behandeling met allopurinol leidt tot het oplossen van grote urinezuurstenen in het nierbekken. De resulterende afname in grootte van de steen kan leiden tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

Bij de behandeling van renale jicht en urinezuurstenen dient het geproduceerde urinevolume ten minste 2 liter per dag te bedragen en de urine-pH dient binnen het bereik van 6,4-6,8 te blijven.

#### Schildklieraandoeningen

Verhoogde TSH-waarden ( $>5,5$   $\mu\text{IE/ml}$ ) werden waargenomen bij patiënten die langdurig werden behandeld met allopurinol (5,8%) in een langdurig open-label vervolgonderzoek. Voorzichtigheid is geboden wanneer allopurinol wordt gebruikt bij patiënten met een verandering in de schildklierfunctie

Lactose

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

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### 6-mercaptopurine en azathioprine

Bij gecombineerde toediening met allopurinol dient de dosering van 6-mercaptopurine of azathioprine tot 25% van de gebruikelijke dosis te worden verlaagd. Allopurinol is een remmer van xanthine-oxidase en het gaat de metabole inactivering van azathioprine en 6-mercaptopurine tegen. Serumconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toxische waarden bereiken tenzij de dosis wordt verlaagd.

#### Vidarabine (adenine-arabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalftwaardetijd van vidarabine toeneemt in aanwezigheid van allopurinol. Wanneer deze stoffen gelijktijdig worden gebruikt, is extra bewaking noodzakelijk om versterking van toxische effecten te herkennen.

#### Salicylaten en uricosurica

Oxipurinol, de belangrijkste metaboliet van allopurinol en zelf ook therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als uraat. Daarom kunnen geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken, zoals probenecide of grote hoeveelheden salicylaat, de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan leiden tot een verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis hiervan moet individueel worden vastgesteld.

#### Chloorpropamide

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

#### Coumarineanticoagulantia

Er zijn zeldzame meldingen van een verhoogd effect van warfarine en andere coumarineanticoagulantia wanneer deze tegelijkertijd met allopurinol worden toegediend. Daarom moeten alle patiënten die anticoagulantia gebruiken, zorgvuldig gecontroleerd worden.

#### Fenytöine

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

#### Theofylline

Remming van het metabolisme van theofylline is gemeld. Het mechanisme van de interactie kan verklaard worden doordat xanthine-oxidase betrokken is bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. Bij patiënten die een allopurinoltherapie beginnen of die de dosering verhogen, dienen de theofyllinespiegels gecontroleerd te worden.

#### Ampicilline/Amoxicilline

Een verhoging van de frequentie van huiduitslag is gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol kregen toegediend, in vergelijking met patiënten die beide middelen niet kregen. De oorzaak van het gemelde verband is niet vastgesteld. Het wordt echter aanbevolen dat bij patiënten die allopurinol krijgen toegediend, indien mogelijk, een alternatief voor ampicilline of amoxicilline wordt gebruikt.

#### Cytostatica

Bij toediening van allopurinol en cytostatica (bijv. cyclofosfamide, doxorubicine, bleomycine, procarbazine, alkylhalogeniden), treden bloeddyscrasieën vaker op dan wanneer deze werkzame stoffen alleen worden toegediend.

Daarom moet regelmatig het bloedbeeld worden gecontroleerd.

#### Ciclosporine

Er zijn meldingen dat de plasmaconcentratie van ciclosporine verhoogd kan zijn bij gelijktijdige toediening van allopurinol. Als deze middelen samen worden toegediend, dient met de mogelijkheid van versterkte toxiciteit van ciclosporine rekening te worden gehouden.

#### Didanosine

Bij gezonde vrijwilligers en HIV-patiënten die didanosine kregen toegediend, werden de plasmadidanosine- $C_{max}$ - en AUC-waarden ongeveer verdubbeld bij gelijktijdige behandeling met allopurinol (300 mg per dag) zonder de eliminatiehalfwaardetijd te beïnvloeden. De gelijktijdige toediening van deze 2 geneesmiddelen wordt doorgaans niet aanbevolen. Indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, zou een dosisverlaging van didanosine nodig kunnen zijn en de patiënten dienen nauwgezet gecontroleerd te worden.

#### Aluminiumhydroxide

Als aluminiumhydroxide gelijktijdig wordt ingenomen, kan allopurinol een verzwakt effect hebben. Tussen toediening van deze geneesmiddelen moet een tussenpoos van minimaal 3 uur zitten.

#### Diuretica

Gelijktijdige toediening van allopurinol en furosemide kan leiden tot verhoogde serum uraat en plasma oxipurinol concentraties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de dosis allopurinol worden aangepast op basis van de resultaten van de nierfunctietest en de klinische progressie van de patiënt (zie rubriek 4.2)

Chronische nierinsufficiëntie en gelijktijdige diuretica (inclusief thiazidediuretica) kan leiden tot een verhoogd risico op door allopurinol geïnduceerde SJS/TEN en andere ernstige overgevoeligheidsreacties. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord en mogelijk moet de dosis allopurinol worden aangepast indien een verminderde nierfunctie wordt geconstateerd (zie rubriek 4.2)

#### Angiotensineconverterend enzym (ACE)-remmers

Bij gelijktijdige toediening van allopurinol en captopril kan het risico op huidreacties verhoogd zijn, met name in gevallen van chronisch nierfalen. Gelijktijdige toediening met ACE-remmers kan leiden tot een verhoogde kans op leukopenie, met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over de veiligheid van allopurinol bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren heeft teratogene effecten uitgewezen in een enkele studie (zie rubriek 5.3).

Zyloric dient uitsluitend te worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer een veiliger alternatief niet voorhanden is en het voordeel van de behandeling voor de moeder opweegt tegen het risico voor het ongeboren kind.

##### Borstvoeding

Allopurinol en zijn metaboliet oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. Concentraties van 1,4 mg/l allopurinol en van 53,7 mg/l oxipurinol zijn gevonden in de moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag kreeg. Effecten op de zuigeling zijn niet waargenomen. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

##### Vruchtbaarheid

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

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

Er zijn bijwerkingen gemeld zoals vertigo, slaperigheid en ataxie bij patiënten die allopurinol kregen. Patiënten dienen daarom voorzichtigheid te betrachten voordat ze gaan autorijden, machines gaan gebruiken of gaan deelnemen aan gevaarlijke activiteiten totdat ze er zeker van zijn dat allopurinol geen nadelige uitwerking heeft op hun functioneren.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Voor dit geneesmiddel zijn geen moderne klinische gegevens beschikbaar die gebruikt kunnen worden bij het bepalen van de frequentie van bijwerkingen. Afhankelijk van de ontvangen dosis en ook indien toegediend in combinatie met andere therapeutische middelen, kunnen bijwerkingen variëren in hun incidentie.

De frequentie categorieën die aan de onderstaande bijwerkingen zijn toegekend, zijn schattingen: voor de meeste bijwerkingen zijn geen geschikte gegevens voor de berekening beschikbaar. Bijwerkingen die postmarketing zijn geïdentificeerd, worden beschouwd als zelden of zeer zelden voor te komen. De volgende conventie is toegepast voor de frequentieclassificatie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

De incidentie van bijwerkingen is hoger in de aanwezigheid van nier- en/of leverfunctiestoornissen.

##### **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Orgaansysteemklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Infecties en aandoeningen	Zeer zelden	Furunkel

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose <sup>1</sup> Granulocytose Aplastische anemie <sup>1</sup> Trombocytopenie <sup>1</sup> Leukopenie Leukocytose Eosinofilie Zuivere erythrocytaire aplasie
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid <sup>2</sup>
	Zeer zelden	Angio-immunoblastisch T-cellymfoom <sup>3</sup> Anafylactische reactie
Voedings- stofwisselingsstoornissen	Zeer zelden	Diabetes mellitus Hyperlipidemie
Psychische stoornissen	Zeer zelden	Depressie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer zelden	Coma Paralyse Ataxie Perifere neuropathie Paresthesie Slaperigheid Hoofdpijn Dysgeusie
	Niet bekend	Aseptische meningitis
Oogaandoeningen	Zeer zelden	Cataract Gezichtsvermogen afgenomen Maculopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zeer zelden	Vertigo
Hartaandoeningen	Zeer zelden	Angina pectoris Bradycardie
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	Hypertensie
Maagdarmsstelselaandoeningen	Soms	Braken <sup>4</sup> Misselijkheid <sup>4</sup> Diarree
	Zeer zelden	Hematemesis Steatorroe Stomatitis Veranderde stoelgang
Lever- en galaandoeningen	Soms	Leverfunctietest abnormaal <sup>5</sup>
	Zelden	Hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis) <sup>5</sup>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag
	Zelden	Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse <sup>6</sup>



	Zeer zelden	Angio-oedeem <sup>7</sup> Toxicodermie Alopecia Haarkleurveranderingen
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	Spierpijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	Urolithiase
	Zeer zelden	Hematurie Azotemie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Onvuchtbaarheid mannelijk Erectiele disfunctie Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer zelden	Oedeem Malaise Asthenie Pyrexie <sup>8</sup>
Onderzoeken	Vaak	Thyroidstimulerend hormoon in het bloed verhoogd <sup>9</sup>

- 1 Er zijn zeer zeldzame meldingen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie ontvangen, in het bijzonder bij personen met verminderde nier- en/of leverfunctie. Dit versterkt de noodzaak van speciale zorg bij deze patiëntengroep.
- 2 Een vertraagde overgevoeligheidsstoornis die meerdere organen treft (bekend onder de naam overgevoeligheidssyndroom of DRESS) en waarbij koorts, huiduitslag, vasculitis, lymfadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten, vanishing bile duct-syndroom (destructie en verdwijning van de intrahepatische galafvoerwegen) in verschillende combinaties voorkomen. Andere organen kunnen ook worden aangetast (bijvoorbeeld lever, longen, nieren, pancreas, myocardium en dikke darm). Indien dergelijke reacties optreden, moet – ongeacht in welke fase van de behandeling – allopurinol **ONMIDDELLIJK EN PERMANENT** gestopt worden. Immunitetsonderzoek mag niet bij patiënten met overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN worden ondernomen.  
Corticosteroïden kunnen helpen bij het te boven komen van huidreacties door overgevoeligheid. Bij gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties zijn meestal nier- en/of leverfunctiestoornissen aanwezig. Dit is met name het geval bij fatale afloop.
- 3 Zeer zelden is angio-immunoblastair T-cellymfoom beschreven na biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie. Het blijkt reversibel te zijn na het staken van allopurinol.
- 4 In vroege klinische studies zijn misselijkheid en braken gemeld. Om de gastro-intestinale verdraagbaarheid voor allopurinol te verhogen, dient het na de maaltijd te worden ingenomen.
- 5 Leverfunctiestoornis is gerapporteerd zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.
- 6 Huidreacties zijn de meest voorkomende reacties en kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritsch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (SJS / TEN). De toediening van allopurinol moet *onmiddellijk* worden gestaakt bij elke patiënt die symptomen van een SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties ontwikkelt. Het hoogste risico op SJS en TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties, ligt binnen de eerste weken van de behandeling. De beste aanpak van dergelijke reacties is een vroege diagnose en onmiddellijke stopzetting van elk verdachte geneesmiddel. Als de behandeling met allopurinol is stopgezet vanwege milde huidreacties (d.w.z. geen tekenen of symptomen van SJS/TEN, of een andere ernstige overgevoeligheidsreactie), kan, indien gewenst, opnieuw met allopurinol in een lage dosis (bijv. 50 mg/dag) gestart worden waarna de dosis geleidelijk wordt opgevoerd (zie

rubriek 4.2.). Van het HLA-B\*5801-allel is aangetoond dat het geassocieerd is met het risico op het ontstaan van het aan allopurinol gerelateerde overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN. De bruikbaarheid van genotypering als screeningsinstrument voor het nemen van beslissingen over behandeling met allopurinol is niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Als de oorspronkelijke symptomen terugkomen, moet *permanent* met allopurinol gestopt worden aangezien ernstiger overgevoeligheidsreacties kunnen optreden (zie rubriek 4.8 'Immuunsysteemaandoeningen'). Als SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties niet uitgesloten kunnen worden, introduceer allopurinol dan NIET opnieuw in verband met het potentieel voor een ernstige of zelfs fatale reactie. De klinische diagnose van SJS/TEN, of andere ernstige overgevoeligheidsreacties blijft de basis voor de besluitvorming.

- 7 Er zijn meldingen dat angio-oedeem optreedt met en zonder symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie.
- 8 Koorts komt voor met en zonder symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie rubriek 4.8 'Immuunsysteemaandoeningen').
- 9 Het optreden van verhoogd thyroïdstimulerend hormoon (TSH) in de relevante onderzoeken meldde geen invloed op vrije T4-waarden of had TSH-waarden die duiden op subklinische hypothyroïdie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## **4.9 Overdosering**

Er zijn meldingen van inname van allopurinol tot 22,5 g zonder nadelige effecten. Symptomen die gerapporteerd zijn bij een patiënt die 20 g allopurinol had ingenomen, bestaan uit misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid. Na algehele ondersteunende maatregelen trad herstel op. Massale absorptie van allopurinol kan leiden tot aanzienlijke remming van de activiteit van xanthine-oxidase, hetgeen geen nadelige effecten heeft, tenzij dit invloed heeft op andere, gelijktijdig toegepaste medicatie, in het bijzonder 6-mercaptopurine en/of azathioprine. Adequate hydratatie om zo een maximale diurese te handhaven, bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Indien nodig kan dialyse worden toegepast. Dit is alleen zinvol indien overdosering direct wordt vastgesteld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Urinezuurproductieremmende middelen, ATC-code: M04AA01.

Allopurinol is een xanthine-oxidaseremmer. Allopurinol en zijn belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidatie van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert. In aanvulling op de remming van het purinekatabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperurikemie, de de-novo purinebiosynthese onderdrukt door een feedback-remming van hypoxanthine-guaninefosforibosyltransferase. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

### **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

#### Absorptie

Allopurinol is werkzaam na orale toediening en het wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

De belangrijkste metabooliet van allopurinol is oxipurinol. Andere metaboolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

### Eliminatie

Ongeveer 20% van de ingenomen allopurinoldosis wordt binnen 48-72 uur via de feces uitgescheiden. Eliminatie van allopurinol geschiedt voornamelijk door metabole omzetting naar oxipurinol door xanthine-oxidase en aldehyde-oxidase. Minder dan 10% van het onveranderde geneesmiddel wordt via de urine uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 0,5-1,5 uur.

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

Oxipurinol wordt onveranderd via de urine geëlimineerd, maar het heeft een lange eliminatiehalfwaardetijd omdat het tubulaire reabsorptie ondergaat. Gerapporteerde waarden voor de eliminatiehalfwaardetijd variëren 13 tot 30 uur. De grote discrepanties in deze waarden kunnen toegeschreven worden aan variaties in studiedesign en/of creatinineklaring bij deze patiënten.

### *Speciale patiëntenpopulaties*

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

De klaring van allopurinol en oxipurinol is in aanzienlijke mate verminderd bij patiënten met een slechte nierfunctie, wat resulteert in hogere plasmaspiegels bij chronische behandeling. Bij patiënten met verminderde nierfunctie, met creatinineklaringwaarden tussen 10 en 20 ml/min, werden oxipurinolconcentraties van ongeveer 30 mg/l gevonden na langdurige behandeling met 300 mg allopurinol per dag. Dit is ongeveer de concentratie die zou worden verkregen met doses van 600 mg/dag bij personen met een normale nierfunctie. Een verlaging van de dosis allopurinol is derhalve noodzakelijk bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### **Ouderen**

Het is niet waarschijnlijk dat de farmacokinetiek van dit middel anders is, behalve dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (zie rubriek 5.2 'Patiënten met een nierfunctiestoornis').

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Carcinogenese, mutagenese

Cytogenetische studies tonen aan dat allopurinol geen chromosoomafwijkingen in menselijke bloedcellen *in vitro* induceert in concentraties tot 100 microgram/ml en *in vivo* in doseringen tot 600 mg/dag voor een gemiddelde duur van 40 maanden.

Allopurinol produceert geen nitrosoverbindingen *in vitro* of beïnvloedt de lymfocyt transformatie *in vitro*.

Bewijs uit biochemische en andere cytologische onderzoeken suggereert sterk dat allopurinol geen gevaarlijke gevolgen voor DNA in enig stadium van de celcyclus heeft en niet mutageen is.

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

#### Teratogeniteit

Eén studie bij muizen die intraperitoneale doses kregen toegediend van 50 of 100 mg/kg op dag 10 of 13 van de zwangerschap resulteerde in foetale afwijkingen. Een vergelijkbare studie bij ratten die 120 mg/kg op dag 12 van de zwangerschap kregen toegediend, liet echter geen afwijkingen zien. Uitgebreide studies met hoge allopurinoldoses bij muizen tot 100 mg/kg/dag, bij ratten tot 200 mg/kg/dag en bij konijnen tot 150 mg/kg/dag op dag 8 tot 16 van de zwangerschap lieten geen teratogene effecten zien.

Verdere preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

lactosemonohydraat  
maïszetmeel  
povidon (E1201)  
magnesiumstearaat (E470B).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Zyloric 100: 4 jaar.  
Zyloric 200: 5 jaar.  
Zyloric 300: 5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Zyloric 100: PVC/Al blisterverpakking met 100 tabletten.  
Zyloric 200: PVC/Al blisterverpakking met 28 tabletten.  
Zyloric 300: PVC/Al blisterverpakking met 28 tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aspen Pharma Trading Limited,  
3016 Lake Drive,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
Ierland

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

Zyloric 100: RVG 05431  
Zyloric 200: RVG 11800  
Zyloric 300: RVG 07238

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 1987  
Datum van laatste verlenging:  
Zyloric 100: 20 maart 2013  
Zyloric 200: 15 september 2012  
Zyloric 300: 19 januari 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 22 december 2022