

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zyloric 100 mg tabletten

Zyloric 300 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zyloric 100 mg

Elk tablet bevat 100 mg allopurinol.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat 50 mg.

Zyloric 300 mg

Elk tablet bevat 300 mg allopurinol.

Hulpstof met bekend effect: lactose monohydraat 150 mg.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- behandeling van primaire hyperuricemie, wanneer deze hoger is dan 8-9 mg/dl ;
- behandeling van jicht, met uitzondering van acute aanvallen (zie voorzorgen) ;
- behandeling en profylaxis van uraatlithiasis ;
- behandeling en profylaxis van hyperuricemie bij patiënten met neoplastische aandoeningen die worden behandeld met cytostatica of met radiotherapie ;
- behandeling en profylaxis van oxalaatlithiasis of calciumfosfaatlithiasis bij patiënten met een stijging van de uricemie of van de uricosurie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering bij volwassenen

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.

Volgende doseerschema's worden voorgesteld:

- 100 tot 200 mg/dag in milde gevallen ;
- 300 tot 600 mg/dag in ernstige gevallen ;
- 700 tot 900 mg/dag in zeer ernstige gevallen.

Als een dosering in mg/kg vereist is, zal een dosis van 2 tot 10 mg/kg/dag worden gebruikt.

Dosering bij kinderen

- 10 mg/kg/dag of 300 mg/m²/dag als basisbehandeling, verspreid over 2 tot 3 innames;
- verminderde dosis van 5 mg/kg/dag bij kinderen met een ernstige nierinsufficiëntie;
- maximumdosissen van 15 tot 20 mg/kg/dag kunnen gedurende een korte periode gebruikt worden indien de initiële behandeling niet efficiënt is.

Dosering bij ouderen

Omwille van het ontbreken van specifieke gegevens bij ouderen, zal de laagste dosis worden aangewend die een daling van de uraatspiegel veroorzaakt (zie « dosering in geval van nierinsufficiëntie » en rubriek «bijzondere voorzorgen »).

Dosering in geval van nierinsufficiëntie

Allopurinol en zijn metabolieten worden via de nieren uitgescheiden. Nierinsufficiëntie kan dus een opstapeling van allopurinol en/of van zijn metabolieten leiden, met een verlenging van de plasmahalfwaardetijden als gevolg.

Volgende doseerschema's worden aanbevolen:

Creatinineklaring	Doseerschema
> 60 ml/min	Normale dosis
60 ml/min	200 mg/dag
40 ml/min	150 mg/dag
20 ml/min	100 mg/dag
10 ml/min	100 mg/dag om de 2 dagen
Anefrische patiënten	100 mg/dag om de 3 dagen

Allopurinol en zijn metabolieten worden door dialyse verwijderd. De hemodialyse kan de plasmaspiegel van oxypurinol, een actieve metaboliet van allopurinol, met 39 % verminderen.

Dosering in geval van leverinsufficiëntie

In geval van leverinsufficiëntie moeten de dosissen worden verminderd. De leverfunctie zal regelmatig worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling.

Dosering in geval van neoplasmata

Het is aangewezen de behandeling met Zyloric in te stellen vóór de cytotoxische behandeling, om de bestaande hyperuricemie en/of hyperuricosurie te corrigeren. Het is eerder aanbevolen om lage dosissen Zyloric aan te wenden. Het is noodzakelijk toe te zien op een adequate hydratatie om een optimale diurese te onderhouden.

Monitoring

De dosis Zyloric zal worden aangepast in functie van de serumuraatconcentraties en van de uraat/urinezuur spiegels in de urine. Elke dosisaanpassing zal worden doorgevoerd met een interval van één week tussen elke aanpassing.

Wijze van toediening

Tot 300 mg Zyloric zal worden toegediend in één enkele inname, na een maaltijd. Hogere dosissen zullen worden verdeeld over meerdere innames.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Levensbedreigende huidreacties, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en een toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn gemeld bij de inname van allopurinol.
- De patiënten moeten worden ingelicht over de tekenen en symptomen en dienen nauwlettend op huidreacties gecontroleerd worden. De kans dat SJS of TEN optreedt is het grootst tijdens de eerste weken van de behandeling.
- Indien er symptomen of tekenen van SJS of TEN optreden (bijv. progressieve huiduitslag vaak geassocieerd met blaarvorming of mucosale laesies), moet de behandeling met Zyloric gestaakt worden.
- De beste resultaten in de behandeling van SJS en TEN worden bereikt bij een vroegtijdige diagnose en onmiddellijke staking van alle verdachte geneesmiddelen. Snelle stopzetting geeft een betere prognose.
- Wanneer zich SJS of TEN ontwikkelt bij een patiënt die Zyloric gebruikt, mag Zyloric nooit meer opnieuw worden opgestart bij deze patiënt.
- In geval van nierinsufficiëntie zal de dosis worden verminderd in functie van de creatinineklaring (zie doseerschema).
- Patiënten die worden behandeld voor hypertensie of hartfalen met bijvoorbeeld diuretica of ACE-inhibitoren, kunnen een onderliggende nierinsufficiëntie hebben. Bij deze groep patiënten moet allopurinol met voorzichtigheid worden gebruikt.
- De dagelijkse diurese zal op een hoog niveau worden gehouden (1-2 l per dag).
- De mobilisatie van de uraatneerzettingen kan een acute jichtaanval veroorzaken bij het opstarten van een behandeling met Zyloric. Daarom is het aanbevolen om een profylactische behandeling met een ontstekingsremmer of met colchicine (aan 0,5 mg, driemaal per dag) te geven gedurende minstens één maand. Een behandeling met Zyloric mag slechts 4 weken na een acute jichtaanval worden ingesteld of wanneer de acute jichtaanval volledig is verdwenen, wetende dat een nieuwe aanval kan worden versneld. Als patiënten die met Zyloric worden behandeld een acute jichtaanval vertonen, zal de behandeling met Zyloric aan dezelfde dosis worden voortgezet en zal de aanval met de gepaste ontstekingsremmers worden behandeld.
- Wanneer Zyloric wordt toegediend na een behandeling met uricosurica, zal men de dosis uricosurica geleidelijk afbouwen en de gebruikelijke dosis Zyloric toedienen.
- Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met een galactose-intolerantie, een Lapp lactasedeficiëntie of een glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. (zeldzame erfelijke ziektes)

Overgevoeligheidssyndroom, SJS en TEN:

Overgevoeligheidsreacties met allopurinol kunnen zich op verschillende manieren manifesteren zoals macropulair exantheema, overgevoeligheidssyndroom (ook gekend onder de naam DRESS) en SJS/TEN. Deze reacties zijn klinische diagnoses en hun klinische presentaties blijven de basis voor besluitvorming. Als deze reacties zich voordoen op eender welk moment tijdens de behandeling, moet allopurinol onmiddellijk stopgezet worden. Bij patiënten met een

overgevoeligheidssyndroom en SJS/TEN, mag de behandeling niet opnieuw gestart worden. Corticosteroiden kunnen nuttig zijn om overgevoeligheidsreacties van de huid te behandelen.

HLA-B*5801 allel:

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.

Schildklierandoeningen:

Verhoogde TSH-waarden ($>5,5 \mu\text{IE}/\text{ml}$) 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.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-Mercaptopurine en azathioprine:

Wanneer deze stoffen langs orale weg gelijktijdig met Zyloric worden toegediend, zal men slechts één vierde van de gebruikelijke dosis 6-Mercaptopurine of azathioprine toedienen omdat de inhibitie van het xanthine oxidase de toxiciteit van deze producten verhoogt.

Vidarabine (Adenine-arabinoside):

Het lijkt er op dat allopurinol de halfwaardetijd van adenine-arabinoside verlengt; wanneer beide producten gelijktijdig worden toegediend, valt het optreden van toxiciteitsteekenen te vrezin.

Salicylaten en uricosurica:

Oxypurinol, de belangrijkste metabooliet van allopurinol die ook een therapeutisch effect heeft, wordt op dezelfde manier als urinezuur langs de nieren uitgescheiden. De uricosurica zoals probenecid en hoge doses salicylaten kunnen dus de uitscheiding van oxypurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van de doeltreffendheid van Zyloric, maar de impact van dit proces moet op individuele basis worden geëvalueerd.

Allopurinol inhibeert het metabolisme van probenecid.

Chloorpropamide:

In geval van nierinsufficiëntie kan de hypoglycemiserende werking van chloorpropamide worden verlengd door concomitante toediening van Zyloric.

Coumarine-anticoagulantia:

Zeldzame gevallen van toename van het effect van warfarine en andere coumarine-anticoagulantia werden gemeld tijdens toediening van allopurinol. Daarom moeten patiënten die met anticoagulantia worden behandeld strikt worden opgevolgd.

Fenytone:

Allopurinol kan de hepatische oxidatie van fenytone inhiberen maar het klinisch belang hiervan werd niet aangetoond.

Theofylline:

Er werd een inhibitie gemeld van het metabolisme van theofylline. Het mechanisme van deze interactie kan worden verklaard door het feit dat xanthine-oxidase betrokken is bij de biotransformatie van theofylline bij de mens. De theofyllinespiegels moeten worden opgevolgd bij patiënten die een behandeling met allopurinol aanvatten of bij wie de dosis wordt verhoogd.

Aminopenicillines:

Er werd een verhoogde frequentie gemeld van huiduitslag bij patiënten die tegelijkertijd met ampicilline of amoxicilline en allopurinol worden behandeld in vergelijking met patiënten die deze twee geneesmiddelen niet kregen. De oorzaak werd niet vastgesteld. Het is echter aanbevolen om bij patiënten die worden behandeld met allopurinol een alternatief te gebruiken voor ampicilline of amoxicilline.

Cyclofosfamide / Doxorubicine / Bleomycine (cytostatica):

Bij patiënten met een neoplastische aandoening (behalve leukemie) werd een toename van de onderdrukking van het beenmerg door cyclofosfamide en andere cytotoxische stoffen gemeld indien gebruikt in combinatie met allopurinol.

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

Rapporten suggereren dat de plasmaconcentratie van ciclosporine kan verhoogd zijn in geval van combinatie met allopurinol. De mogelijkheid van een toegenomen toxiciteit van ciclosporine moet worden overwogen als deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend.

Thiazidediuretica

Het optreden van overgevoeligheidsreacties kan toenemen bij patiënten met nierinsufficiëntie die gelijktijdig allopurinol en thiazidediuretica krijgen (zie rubriek « Bijzondere voorzorgen »)

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Eén of twee studies ,uitgevoerd met hoge dosissen allopurinol, intraperitoneaal toegediend aan muizen, toonden foetale anomalieën. Andere voortplantingstudies waarbij allopurinol per os werd toegediend, toonden geen enkel ongewenst effect op de foetus. Vrouwen die tijdens de zwangerschap met allopurinol werden behandeld, brachten normale kinderen ter wereld en er werd geen enkele afwijking gemeld.

Als het gebruik van allopurinol aangewezen lijkt tijdens de zwangerschap, zal men de risico's voor de foetus afwegen ten opzichte van de risico's die de moeder loopt omwille van de pathologie.

Borstvoeding

Rapporten hebben aangetoond dat allopurinol en zijn metabool oxipurinol worden uitgescheiden in de moedermelk. In de moedermelk van vrouwen die 300 mg Zyloric per dag namen, werden concentraties van 1,4 mg allopurinol /l en 53,7mg oxipurinol /l gemeten. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar over de effecten van allopurinol of zijn metabolieten op baby's die borstvoeding krijgen. Allopurinol wordt niet aanbevolen tijdens het geven van borstvoeding.

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

Aangezien bijwerkingen zoals slaperigheid, vertigo en ataxie werden gerapporteerd bij patiënten die met Zyloric worden behandeld, is voorzichtigheid geboden bij het besturen van een voertuig of bij het gebruik van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteem en frequentie weergegeven. Frequenties zijn gedefinieerd als: 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 niet worden bepaald op basis van de beschikbare gegevens).

Infecties en parasitaire aandoeningen

Volgende klacht werd sporadisch gemeld: furunculose.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeldzaam: anemie, leukopenie, trombocytopenie, agranulocytose, pancytopenie.

Zeer zeldzaam: medullaire aplasie, agranulocytose, trombocytopenie en aplastische anemie.

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.

Immuunsysteemaandoeningen

Weinig frequent: algemene overgevoeligheidsreacties:

Een vertraagde multi-orgaan overgevoeligheidsreactie (gekend als het overgevoeligheidssyndroom of DRESS-syndroom) met koorts, aantasting van de algemene toestand, huiduitslag, exfoliatie, vasculitis, lymphadenopathie, pseudolymfoom, artralgie, leukopenie, eosinofilie, hepatosplenomegalie, afwijkende leverfunctietesten en het vanishing bile duct syndrome (vernietiging en verdwijning van de kleine intrahepatische galwegen) in verschillende combinaties voorkomend en zeer zelden convulsies. Andere organen kunnen ook aangetast worden (bv. lever, longen, nieren, pancreas, myocard en colon). Als deze reacties voorkomen, en dit kan op elk moment tijdens de behandeling, moet de behandeling met Zyloric onmiddellijk en permanent gestaakt worden.

Dit syndroom is zeldzaam en kan dodelijk zijn.

Corticosteroiden kunnen van nut zijn bij de behandeling van dit type reacties.

Anafylactische shock werd zeer zelden gemeld, meestal bij patiënten die reeds een allergische reactie hebben ontwikkeld bij een voorafgaande inname van allopurinol.

In het geval van gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties, worden doorgaans ook nier –en leveraandoeningen vastgesteld, en dit voornamelijk bij een fatale uitkomst.

Zeer zelden: Angio-immunoblastische lymfadenopathie. Deze bijwerking lijkt omkeerbaar na stopzetten van de behandeling. Anafylactische reactie.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Bij het begin van de behandeling met Zyloric kan een acute jichtaanval voorkomen. Daarom is het aangeraden om een profylactische behandeling te starten met een ontstekingsremmer of met colchicine (0,5 mg, driemaal per dag) gedurende minstens één maand. Neerslag van xanthine en van hypoxanthine kunnen voorkomen bij patiënten met een hypoxanthine-guanine-fosforibosyltransferase-deficiëntie (syndroom van Lesch-Nyhan) of bij patiënten met een hoge urinezuurspiegel.

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: diabetes mellitus en hyperlipemie.

Psychische stoornissen

Volgende klacht werd sporadisch gemeld: depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: hoofdpijn, ataxie, slaperigheid, coma, verlamming, paresthesieën, neuropathie en dysgeusie (verandering van smaak).

Niet bekend : aseptische meningitis

Oogaandoeningen

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: gezichtsstoornissen, cataract en macula-aantasting.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Volgende klacht werd sporadisch gemeld: vertigo.

Hartaandoeningen

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: angor pectoris en bradycardie.

Bloedvataandoeningen

Volgende klacht werd sporadisch gemeld: hypertensie.

Maagdarmstelselaandoeningen

In de allereerste klinische studies werden nausea en braken gemeld. De volgende studies toonden aan dat het slechts een minder belangrijk probleem betreft dat kan worden vermeden door Zyloric na de maaltijd in te nemen.

Er werden eveneens gevallen van buikpijn beschreven.

Enkele uiterst zeldzame gevallen van recurrenente hematemesis en van steatorree werden gemeld.

Volgende klacht werden sporadisch gemeld: stomatitis.

Soms: diarree

Lever- en galaandoeningen

Weinig frequent: asymptomatische verhoging van leverenzymen, hepatitis (inclusief levernecrose en granulomateuze hepatitis), soms buiten elke context van een meer veralgemeende overgevoeligheid.

Deze bijwerkingen zijn omkeerbaar bij het stoppen van Zyloric.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Huidreacties komen het meest voor en kunnen om het even wanneer tijdens de behandeling voorkomen. Ze kunnen bestaan uit pruritus, maculopapuleuze letsels, soms desquamierend, soms jeukend en zelden exfoliatief.

Als dergelijke reacties voorkomen, moet de behandeling met Zyloric onmiddellijk worden gestopt. Na verdwijnen van de symptomen en als de symptomen weinig ernstig waren, kan Zyloric opnieuw worden toegediend aan een lage dosis (bijvoorbeeld 50 mg/dag) en deze kan progressief worden verhoogd. Als er een nieuwe uitslag optreedt, zal Zyloric definitief worden gestopt.

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: alopecia en ontkleuring van de haren.

Zeer zelden: ernstige huidreacties: Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) werden gemeld (zie rubriek 4.4), angio-oedeem

Nier- en urinewegaandoeningen

Nierinsufficiëntie.

Nierstenen kunnen voorkomen bij patiënten met een hoge urinezuurspiegel. Volgende klachten werden sporadisch gemeld: uremie en hematurie.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Volgende klachten werden sporadisch gemeld: infertiliteit, impotentie en gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Volgende klachten werden sporadisch gemeld: koorts, algemene malaise, asthenie en oedeem.

Onderzoeken

Vaak: thyroïdstimulerend hormoon in het bloed verhoogd*

*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 hypothyreoïdie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem.

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

De toxische dosissen voor kinderen en volwassenen zijn ongekend.

In geval van massieve inname zal men de patiënt doen braken binnen de enkele uren die volgen op de inname en zal men een maagspoeling uitvoeren.

Een maximale diurese bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten.

Indien nodig zal een dialyse worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: skeletspierstelsel, ATC-code: M04AA01

Zyloric wordt toegediend met de bedoeling de urinezuurspiegel in het organisme te doen dalen wanneer deze de norm overschrijdt ten gevolge van een verstoord evenwicht tussen de productie en de uitscheiding van het zuur.

Allopurinol remt de synthese van urinezuur door inhibitie van xanthine-oxidase, dat hypoxanthine en xanthine omzet in urinezuur.

Door aldus grotere hoeveelheden hypoxanthine en xanthine beschikbaar en herbruikbaar te stellen, inhibeert allopurinol ook de *de novo* synthese van purines, wat eveneens leidt tot een verminderde urinezuurproductie.

De daling van de urinezuurspiegel brengt de mobilisatie mee van de uraatneerzettingen (in de gewrichten, de huid, de nieren).

De therapeutische effecten die daaruit voortvloeien zijn de volgende:

- oplossing van de huidtophi
- vermindering van de frequentie van acute jichtaanvallen
- verbetering van de gewrichtsmobiliteit
- vermindering van de door de nieren uit te scheiden hoeveelheid urinezuur
- vermindering van het risico op nierletsel door de uraten
- oplossing van de uraatstenen in de urinewegen en preventie van recidieven.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Oraal toegediend allopurinol wordt snel door het organisme geresorbeerd en de plasmapijkconcentratie wordt bereikt in 30 tot 60 minuten. Ongeveer 20 % van de allopurinol wordt in de faeces uitgescheiden, binnen de 48 tot 72 uren na inname van het geneesmiddel.

Allopurinol wordt snel omgezet tot oxypurinol en zijn plasmahalfwaardetijd bedraagt slechts 2 tot 3 uren.

Het product wordt in ongewijzigde vorm in de urine uitgescheiden *a rato* van minder dan 10 % in geval van een eenmalige inname en van ongeveer 30 % na een chronische toediening.

Oxypurinol wordt trager uitgescheiden en bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt de plasmahalfwaardetijd 18 tot 30 uren. Deze duur neemt toe naargelang de vermindering van de glomerulaire filtratie bij patiënten met nierdysfunctie. Oxypurinol is een minder sterke inhibitor van het xanthine-oxidase dan allopurinol, maar bij chronische toediening stapelt het op in het organisme en draagt aldus in belangrijke mate bij tot de therapeutische werking van het product. Allopurinol en oxypurinol verspreiden zich relatief homogeen in de vloeistoffen van het organisme, behalve in de hersenen waar hun concentratie beduidend minder hoog is.

Allopurinol en oxypurinol binden niet aan plasma-eiwitten noch aan weefseiwitten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een bijzonder risico voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Lactose monohydraat
- Maïszetmeel
- Povidone
- Magnesiumstearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.
Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zyloric 100 mg:

Dozen van 100, 500 (export) tabletten en unit-dose (100 tabletten) in blisterverpakkingen PVC/Alu.

Zyloric 300 mg:

Dozen van 10, 30, 90, 250 (export) tabletten en unit-dose (90, 100 tabletten) in blisterverpakkingen PVC/Alu.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Laboratoires SMB N.V.
Herdersliedstraat, 26-28
B-1080 Brussel
Tel: +32 2 411 48 28

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Zyloric 100 mg: BE058843

Zyloric 300 mg: BE094552

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/05/1967

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12/2021

Goedkeuringsdatum : 01/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van FAGG:
<http://bijsluiters.fagg-afmps.be>