

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zyloric 100 mg comprimé

Zyloric 300 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zyloric 100 mg

Chaque comprimé contient 100 mg d'allopurinol.

Excipient à effet notoire : lactose monohydrate 50 mg.

Zyloric 300 mg

Chaque comprimé contient 300 mg d'allopurinol.

Excipient à effet notoire : lactose monohydrate 150 mg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- traitement de l'hyperuricémie primaire, lorsque celle-ci est supérieure à 8-9 mg/dl;
- traitement de la goutte, à l'exception des crises aiguës (voir les précautions) ;
- traitement et prophylaxie des lithiases d'urates ;
- traitement et prophylaxie de l'hyperuricémie chez les patients atteints d'affections néoplasiques et traités par des cytostatiques ou par radiothérapie ;
- traitement et prophylaxie des lithiases d'oxalate ou de phosphate de calcium chez les patients présentant une augmentation de l'uricémie ou de l'uricosurie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie chez l'adulte

L'allopurinol doit être instauré à faible dose, par ex. 100 mg/jour, afin de réduire le risque d'effets indésirables; une augmentation de la dose ne doit être envisagée que si l'uricémie n'est pas diminuée de manière satisfaisante. Une prudence particulière s'impose en cas d'altération de la fonction rénale.

Les schémas posologiques suivants sont suggérés :

- 100 à 200 mg/jour dans les cas bénins ;
- 300 à 600 mg/jour dans les cas sérieux ;
- 700 à 900 mg/jour dans les cas très sérieux.

Si une posologie en mg/kg est requise, une dose de 2 à 10mg/kg/jour sera utilisée.

Posologie chez les enfants :

- 10 mg/kg/jour ou 300 mg/m²/jour comme traitement de base, en 2 à 3 prises ;
- dose réduite de 5 mg/kg/jour chez l'enfant en insuffisance rénale sévère ;
- des doses maximum de 15 à 20 mg/kg/jour peuvent être utilisées durant une courte période si le traitement initial n'est pas efficace.

Posologie chez les personnes âgées

En l'absence de données spécifiques aux personnes âgées, la dose la plus faible procurant une réduction du taux d'urate sera utilisée (voir « posologie en cas d'insuffisance rénale » et rubrique «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Posologie en cas d'insuffisance rénale

L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins. Une insuffisance rénale peut donc entraîner une accumulation de l'allopurinol et/ou de ses métabolites avec comme conséquence une prolongation des demi-vies plasmatiques.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

Clairance de la créatinine	Schéma posologique
> 60 ml/min	Dose normale
60 ml/min	200 mg/jour
40 ml/min	150 mg/jour
20 ml/min	100 mg/jour
10 ml/min	100 mg/jour tous les 2 jours
Patients anéphriques	100 mg/jour tous les 3 jours

L'allopurinol et ses métabolites sont éliminés par dialyse. L'hémodialyse peut faire baisser de 39 % les taux plasmatiques d'oxypurinol, un métabolite actif de l'allopurinol.

Posologie en cas d'insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, il faut réduire les doses. La fonction hépatique sera contrôlée périodiquement au début du traitement.

Posologie en cas de néoplasmes

Il est indiqué d'instaurer le traitement au Zyloric avant la thérapeutique cytotoxique, de manière à corriger l'hyperuricémie et/ou l'hyperuricosurie existante. Il est plutôt recommandé d'utiliser des doses faibles de Zyloric. Il est essentiel de veiller à une hydratation adéquate afin de maintenir une diurèse optimale.

Monitoring

La posologie de Zyloric sera ajustée en fonction des concentrations sériques d'urate et des taux d'urate/d'acide urique dans l'urine. Tout changement de posologie sera implémenté avec un intervalle d'une semaine entre chaque changement.

Mode d'administration

Jusqu'à 300 mg, Zyloric sera administré en une prise unique, après un repas. Les doses plus élevées seront réparties en plusieurs prises.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance hépatique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des réactions cutanées mettant en danger la vie du patient à savoir un Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et une Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) ont été rapportées lors de l'utilisation de l'allopurinol.
- Il convient d'informer le patient des signes et symptômes et de le surveiller étroitement afin de détecter l'apparition d'une réaction cutanée. Le risque de survenue d'un SSJ ou d'une NET est le plus élevé durant les premières semaines du traitement.
- Si des symptômes ou des signes de SSJ ou d'une NET (éruption cutanée progressive souvent associée à des cloques ou des lésions des muqueuses, par exemple) apparaissent, le traitement par Zyloric doit être interrompu.
- Les meilleurs résultats de la prise en charge du SSJ et de la NET sont obtenus lors que le diagnostic est précoce et que l'administration de tout médicament suspect est interrompue immédiatement. L'interruption précoce de l'administration du médicament est associée à un meilleur pronostic.
- Si le patient a développé un SSJ ou une NET lors de l'utilisation du Zyloric, l'administration de Zyloric ne doit en aucun cas être redémarrée chez ce patient.
- En cas d'insuffisance rénale, la dose sera diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir le schéma de Posologie).
- Les patients traités pour l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque par exemple avec des diurétiques ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion, peuvent avoir une insuffisance rénale sous-jacente. Dans ce groupe de patients, l'allopurinol doit être utilisé avec précaution.
- La diurèse journalière sera maintenue à un niveau élevé (1-2 l par jour).
- La mobilisation des dépôts d'urates peut provoquer des crises aiguës de goutte lors de l'instauration d'un traitement au Zyloric.
Il est dès lors conseillé d'administrer un traitement prophylactique avec un anti-inflammatoire ou de la colchicine (à 0,5 mg, trois fois par jour) pendant au moins un mois. Un traitement au Zyloric ne pourra être instauré que 4 semaines après une crise aiguë de goutte, ou lorsque la crise aiguë de goutte est complètement disparue, étant donné qu'une nouvelle crise peut être précipitée.
Si les patients traités par Zyloric présentent une crise aiguë de goutte, le traitement par Zyloric sera continué au même dosage et on traitera la crise par des anti-inflammatoires appropriés.
- Lorsque le Zyloric est administré après un traitement par des uricosuriques, on réduira progressivement la dose des uricosuriques et on administrera la dose usuelle de Zyloric.
- Ce médicament contient du lactose.
Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. (maladies héréditaires rares).
- L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit être évitée, car des cas d'issue fatale ont été signalés (voir rubrique 4.5).

Syndrome d'hypersensibilité, SSJ et NET

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de diverses manières, comprenant l'exanthème maculopapulaire, le syndrome d'hypersensibilité (également connu sous le nom de DRESS) ainsi que le SSJ/NET. Ces réactions sont des diagnostics cliniques et leurs manifestations cliniques restent la base de la prise de décision. Si de telles réactions se produisent à tout moment du traitement, l'allopurinol doit être arrêté immédiatement. L'allopurinol ne doit pas être réadministré chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité et SSJ/NET. Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques dans le traitement des réactions d'hypersensibilité cutanée.

Allèle HLA-B*5801

On a montré que l'allèle HLA-B*5801 est associé avec le risque de développement d'un syndrome d'hypersensibilité associé à l'allopurinol, ainsi qu'au syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et à l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. La fréquence de l'allèle HLA-B*5801 diffère fortement selon l'origine ethnique : jusqu'à 20 % dans la population chinoise d'ethnie Han, 8-15 % dans la population thaïlandaise, environ 12% dans la population coréenne et 1-2% chez les personnes d'origine japonaise ou européenne.

Le dépistage du HLA-B*5801 doit être envisagé avant l'instauration d'un traitement par allopurinol dans les sous-groupes de patients connus pour présenter une prévalence élevée de cet allèle. En outre, la présence d'une insuffisance rénale chronique peut augmenter le risque chez ces patients. Si un génotypage du HLA-B*5801 n'est pas disponible pour les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne, il convient d'évaluer soigneusement les bénéfices et les risques possibles avant d'instaurer le traitement. L'utilisation d'un génotypage n'a pas été démontrée dans les autres populations de patients.

Si le patient est un porteur connu de l'allèle HLA-B*5801 (particulièrement pour les patients d'origine chinoise Han, thaïlandaise ou coréenne), un traitement par allopurinol ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options thérapeutiques raisonnables, et si les bénéfices sont considérés comme supérieurs aux risques. Il convient d'exercer une vigilance particulière pour identifier les signes de syndrome d'hypersensibilité ou de SSJ ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse; le patient doit également être informé qu'il doit arrêter immédiatement le traitement dès la première apparition des symptômes.

Un SSJ ou une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse peut également survenir chez des patients négatifs pour l'allèle HLA-B*5801, indépendamment de leur origine ethnique.

Affections de la thyroïde

Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. La prudence est requise lors d'utilisation d'allopurinol chez des patients qui présentent une altération de la fonction thyroïdienne.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

6-Mercaptopurine et azathioprine :

L'azathioprine est métabolisée en 6-mercaptopurine, qui est inactivée par l'action de la xanthine oxydase. Lorsque la 6-mercaptopurine et l'azathioprine sont administrées en même temps que l'allopurinol, un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'inhibition de la xanthine oxydase prolonge leur activité. En cas d'administration concomitante de ces médicaments avec l'allopurinol, les concentrations sériques de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine peuvent atteindre des niveaux toxiques et ainsi entraîner une pancytopenie et une myélosuppression pouvant engager le pronostic vital. L'utilisation concomitante d'allopurinol et de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine doit par conséquent être évitée. S'il est établi que la co-administration avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine est cliniquement nécessaire, la posologie doit être réduite à un quart (25 %) de la dose habituelle de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine et une surveillance hématologique fréquente doit être assurée (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être avisés de signaler tout signe ou symptôme de myélosuppression (ecchymoses ou saignements inexpliqués, maux de gorge, fièvre).

Vidarabine (Adénine arabinoside) :

Il semble que l'allopurinol prolonge la demi-vie de l'adénine arabinoside; si les deux produits sont administrés simultanément, l'apparition de signes de toxicité est à craindre.

Salicylates et uricosurides :

L'oxypurinol, principal métabolite de l'allopurinol et qui exerce également une activité thérapeutique, est excrété de la même manière que l'acide urique par les reins. Les uricosuriques tels que le probénécide et des doses élevées de salicylates peuvent donc accélérer l'excrétion de l'oxypurinol. Ceci peut conduire à une perte partielle de l'efficacité du Zyloric, mais l'impact de ce processus est à évaluer sur base individuelle. L'allopurinol inhibe le métabolisme du probénécide.

Chlorpropamide :

En cas d'insuffisance de la fonction rénale, l'activité hypoglycémiante du chlorpropamide peut être prolongée par l'administration concomitante de Zyloric.

Anticoagulants coumariniques :

De rares cas d'augmentation de l'effet de la warfarine et d'autres anticoagulants coumariniques lors de l'administration d'allopurinol ont été rapportés. Dès lors, les patients traités par anticoagulants doivent être étroitement surveillés.

Phénytoïne :

L'allopurinol peut inhiber l'oxydation hépatique de la phénytoïne, mais la signification clinique n'a pas été démontrée.

Théophylline :

Une inhibition du métabolisme de la théophylline a été rapportée. Le mécanisme de cette interaction peut être expliqué par le fait que la xanthine oxydase est impliquée dans la biotransformation de la théophylline chez l'homme. Les taux de théophylline doivent être surveillés chez les patients qui commencent un traitement à l'allopurinol ou qui augmentent le dosage.

Aminopénicillines :

Une augmentation de la fréquence de rash cutané a été rapportée chez les patients traités en même temps avec l'ampicilline ou l'amoxicilline et l'allopurinol comparé aux patients qui n'ont pas reçu ces deux médicaments. La cause n'a pas été établie. Cependant, il est recommandé aux patients traités avec l'allopurinol d'utiliser une alternative à l'ampicilline ou l'amoxicilline.

Cyclophosphamide / Doxorubicine / Bléomycine (cytostatiques):

On a rapporté chez les patients ayant une maladie néoplasique (autre que leucémie) une augmentation de la suppression de la moelle osseuse par cyclophosphamide et autres agents cytotoxiques en cas d'association avec l'allopurinol.

Lors d'administration concomitante d'allopurinol et de cytostatiques (par ex. cyclophosphamide, doxorubicine, bléomycine, procarbazine, halogénures d'alkyle), des anomalies sanguines peuvent survenir plus fréquemment que lorsque ces substances actives sont administrées seules.

Il convient donc de surveiller régulièrement la numération sanguine.

Ciclosporine :

Des rapports suggèrent que la concentration plasmatique de la ciclosporine puisse être augmentée en cas d'association avec l'allopurinol. La possibilité d'une augmentation de la toxicité de la ciclosporine doit être considérée si ces médicaments sont administrés en même temps.

Diurétiques thiazidiques :

L'apparition de réactions d'hypersensibilité peut être accrue chez les patients ayant une insuffisance rénale recevant de l'allopurinol et des diurétiques thiazidiques simultanément (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

Hydroxyde d'aluminium

La prise concomitante d'hydroxyde d'aluminium peut diminuer l'effet de l'allopurinol. La prise de ces deux médicaments doit être espacée d'au moins 3 heures.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Une ou deux études menées sur des doses élevées d'allopurinol, administrées par voie intrapéritonéale à des souris, ont mis en évidence des anomalies fœtales. D'autres études de la reproduction sous allopurinol oral n'ont révélé aucun effet indésirable sur les fœtus. Des femmes traitées par l'allopurinol au cours de leur grossesse ont mis au monde des enfants normaux et aucune anomalie n'a été rapportée.

Si l'administration d'allopurinol s'avère indiquée en cours de grossesse, il convient de mettre en balance le risque pour le fœtus et les risques encourus par la mère du fait de la pathologie.

Des rapports ont indiqué que l'allopurinol et oxypurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel humain. On a noté dans le lait maternel des femmes prenant du Zyloric 300 mg par jour des concentrations de 1,4 mg/L d'allopurinol et 53,7 mg/L d'oxypurinol. Cependant, il n'y a pas de données concernant les effets de l'allopurinol ou de ses métabolites chez les bébés nourris au sein. Zyloric est déconseillé pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Etant donné que des effets indésirables tels que somnolence, vertiges, ataxie ont été rapportés chez les patients traités avec Zyloric, la prudence est de rigueur lors de la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par système d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

La plainte suivante a été signalée occasionnellement : furonculose.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Rare : anémie, leucopénie, thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopenie.

Très rare : aplasie médullaire, agranulocytose, thrombocytopénie et anémie aplasique.

De très rares cas de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont été signalés, particulièrement chez des patients avec insuffisance rénale et/ou hépatique, ce qui renforce la nécessité d'une vigilance particulière dans ce groupe de patients.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité généralisée:

Une hypersensibilité retardée touchant plusieurs organes (connue sous l'appellation de syndrome d'hypersensibilité généralisée ou DRESS syndrome) avec fièvre, atteintes de l'état général, rashes, exfoliations, vasculite, lymphadénopathie, pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépato-splénomégalie, tests de fonction hépatique anormaux et syndrome de disparition des voies biliaires intrahépatiques (destruction et disparition des canaux biliaires intrahépatiques) se produisant en diverses combinaisons, et très rarement convulsions. D'autres organes peuvent également être touchés (par ex : le foie, les poumons, les reins, le pancréas, le myocarde et le colon). Si de telles réactions se manifestent, et à n'importe quel moment du traitement, le Zyloric sera IMMÉDIATEMENT et DÉFINITIVEMENT abandonné. Ce syndrome est rare et peut être fatal.

Les corticostéroïdes peuvent être bénéfiques dans le traitement de ce type de réactions.

Des chocs anaphylactiques ont été très rarement rapportés, le plus souvent chez les patients ayant déjà développé une réaction allergique lors d'une prise antérieure d'allopurinol.

En cas de réaction d'hypersensibilité généralisée, des troubles rénaux et/ou hépatiques sont habituellement présents, surtout lorsque l'issue a été fatale.

Très rare: lymphadénopathies angio-immunoblastiques. Elles semblent être réversibles à l'arrêt du traitement. Réaction anaphylactique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Au début du traitement avec Zyloric, une crise aiguë de goutte peut survenir. Il est dès lors conseillé d'administrer un traitement prophylactique avec un anti-inflammatoire ou de la colchicine (0,5 mg, trois fois par jour) pendant au moins un mois. Des dépôts de xanthine et d'hypoxanthine peuvent survenir chez les patients présentant un déficit en hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan) ou chez les patients ayant un taux élevé d'acide urique.

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : diabète sucré et hyperlipémie.

Affections psychiatriques

La plainte suivante a été signalée occasionnellement : dépression

Affections du système nerveux

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : maux de tête, ataxie, somnolence, coma, paralysie, paresthésies, neuropathie et dysgueusie (altération du goût).

Indéterminée : méningite aseptique

Affections oculaires

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : troubles de la vision, cataracte et altérations de la macula.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

La plainte suivante a été signalée occasionnellement : vertiges.

Affections cardiaques

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : angine de poitrine et bradycardie.

Affections vasculaires

La plainte suivante a été signalée occasionnellement : hypertension.

Affections gastro-intestinales

Dans les toutes premières études cliniques, des nausées et vomissements ont été rapportés. Les rapports suivants ont démontré qu'il ne s'agissait que d'un problème mineur qui peut être évité en prenant Zyloric après le repas.

Des cas de douleurs abdominales ont également été décrits.

Quelques cas extrêmement rares d'hématémèse récurrente et de stéatorrhée ont été rapportés.

La plainte suivante a été signalée occasionnellement : stomatite.

Peu fréquent : diarrhée.

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, hépatites (incluant nécrose hépatique et hépatite granulomateuse) parfois en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

Elle est réversible lors de l'arrêt de Zyloric.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les réactions cutanées sont les plus fréquentes et peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement. Elles peuvent être pruritiques, maculopapuleuses, parfois desquamantes, parfois purpuriques et rarement exfoliatives.

Si de telles réactions se présentent, le traitement par Zyloric doit être arrêté immédiatement. Après disparition des symptômes et si les symptômes étaient de nature peu sévère, Zyloric peut être réintroduit à une dose légère (par exemple 50 mg/jour) et celle-ci peut être augmentée progressivement. Si une nouvelle éruption se présente, Zyloric sera abandonné définitivement.

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : alopecie et décoloration des cheveux.

Très rare: Des réactions cutanées sévères : Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et Nécrolyse Epidermique Toxique (NET) ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Angio-œdème.

Indéterminée : Réaction lichénoïde médicamenteuse.

Affections du rein et des voies urinaires

Insuffisance rénale.

Des calculs rénaux peuvent survenir chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé. Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : urémie et hématurie

Affections des organes de reproduction et du sein

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : infertilité, impuissance et gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Les plaintes suivantes ont été signalées occasionnellement : fièvre, malaise général, asthénie et œdème.

Investigations

Fréquent : Augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH)*.

*L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyroestimuline (TSH) dans les études concernées n'avait aucun impact sur les taux de T4 libre, ou indiquait une hypothyroïdie subclinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les doses toxiques pour les enfants et les adultes sont inconnues.

En cas de prise massive, on fera vomir le patient dans les quelques heures suivant l'ingestion et on procédera à un lavage gastrique.

Une diurèse maximale favorise l'excrétion de l'allopurinol et de ses métabolites.

Une dialyse sera appliquée si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Système squelettique et musculaire, code ATC: M04AA01

Le Zyloric est administré en vue d'abaisser les taux d'acide urique dans l'organisme, lorsque ceux-ci viennent à dépasser la normale par suite d'une perturbation de l'équilibre entre la production et l'excrétion de l'acide.

L'allopurinol freine la synthèse de l'acide urique par inhibition de la xanthine-oxydase, qui transforme l'hypoxanthine et la xanthine en acide urique.

En rendant ainsi disponibles et réutilisables de plus grandes quantités d'hypoxanthine et de xanthine, l'allopurinol inhibe également la synthèse de novo des purines, ce qui a également pour effet de réduire la production d'acide urique.

L'abaissement du taux d'acide urique entraîne la mobilisation des dépôts d'urates (dans les articulations, la peau, les reins).

Les effets thérapeutiques qui en découlent sont les suivants :

- dissolution des concrétions tophiques cutanées
- diminution de la fréquence des crises aiguës de goutte
- amélioration de la mobilité articulaire
- réduction de la quantité d'acide urique à excréter par les reins
- réduction du risque de lésion rénale par les urates
- dissolution des lithiases d'urates dans les voies urinaires et prévention des récurrences.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'allopurinol oral est rapidement résorbé par l'organisme, et le pic de concentration plasmatique est atteint en 30 à 60 minutes. Environ 20 % de l'allopurinol sont excrétés dans les fèces dans les 48 à 72 heures qui suivent la prise du médicament.

L'allopurinol est rapidement transformé en oxypurinol et sa demi-vie plasmatique n'est que de 2 à 3 heures.

Le produit est éliminé sous forme inchangée dans l'urine à raison de moins de 10 % dans le cas d'une prise unique et d'environ 30 % après une administration chronique.

L'oxypurinol est excrété plus lentement et, chez les patients dont la fonction rénale est normale, la demi-vie plasmatique est de 18 à 30 heures. Cette durée augmente au fur et à mesure de la diminution de la filtration glomérulaire chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal. L'oxypurinol est un inhibiteur de la xanthine-oxydase moins puissant que l'allopurinol mais, en administration chronique, il s'accumule dans l'organisme et contribue ainsi dans une large mesure à l'action thérapeutique du produit. L'allopurinol et l'oxypurinol diffusent de manière relativement homogène dans les liquides de l'organisme, sauf dans le cerveau où leur concentration est nettement moins élevée.

L'allopurinol et l'oxypurinol ne se combinent pas aux protéines plasmatiques ou tissulaires.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Lactose monohydrate
- Amidon de maïs
- Povidone
- Magnésium stéarate

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zyloric 100 mg

Boîtes de 10, 500 (export) comprimés et unit-dose (100 comprimés) en plaquettes thermoformées PVC/Alu.

Zyloric 300 mg

Boîtes de 10, 30, 90, 250 (export) comprimés et unit-dose (90, 100 comprimés) en plaquettes thermoformées PVC/Alu.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SMB S.A.
Rue de la Pastorale, 26-28
B-1080 Bruxelles
Tel: +32 2 411 48 28

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Zyloric 100 mg:

BE058843

LU: 1992062478

- 0131288 : 100 comprimés
- 0843788 : 100 (unit-dose) comprimés

Zyloric 300 mg:

BE094552

LU: 1992062479

- 0131291 : 30 comprimés
- 0139644 : 90 comprimés
- 0358685: 100 (unit-dose) comprimés
- 0843791: 90 (unit-dose) comprimés

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/05/1967

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2024

Date d'approbation : 01/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'AFMPS/FAGG: <http://notices.fagg-afmps.be>