

Zyloric®

SAMENVATTING VAN 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: per tablet 100 mg allopurinol.

Zyloric 200: per tablet 200 mg allopurinol.

Zyloric 300: per tablet 300 mg allopurinol.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet. Het tablet bevat een breukstreep.

Zyloric 100: witte, ronde, biconvexe tablet met code GX CM2.

Zyloric 200: witte, ronde, biconvexe tablet met code GX CM5.

Zyloric 300: witte, ronde, biconvexe tablet met code GX CM7.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Zyloric is bestemd om de vorming van uraat/urinezuur te verminderen onder omstandigheden waarin neerslagvorming van uraat/urinezuur reeds is opgetreden (bijv. artritis urica, tophi, nefrolithiasis) of een voorspelbaar klinisch risico is (bijv. behandeling van maligniteiten die eventueel kan leiden tot een acute uraatnephropathie).

De belangrijkste klinisch manifeste uitingen van uraatneerslag zijn idiopathische jicht, acute nierfunctiestoornis ten gevolge van afzetting van kristallen of steenvorming.

Zyloric wordt ook gebruikt als ondersteunende behandeling om urinezuurspiegels te verlagen bij:

- neoplastische ziekten, speciaal bij bloeddyscrasieën, waarbij hoge urinezuurspiegels òf spontaan òf door de cytotoxische behandeling ontstaan;
- bepaalde enzymstoornissen, welke kunnen leiden tot overproductie van uraat en waarbij betrokken zijn:
 - hypoxanthineguaninesfosforibosyltransferase, zoals in het syndroom van Lesch-Nyhan;
 - glucose-6-fosfatase, zoals bij de ziekte van Von Gierke;
 - fosforibosylpyrofosfaatsynthetase;

Zyloric is bestemd voor toepassing bij 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) nierstenen ten gevolge van deficiënte activiteit van adeninesfosforibosyltransferase.

Zyloric is bestemd voor toepassing bij recidiverende samengestelde calciumoxalaatnierstenen in de aanwezigheid van hyperuricosurie, wanneer maatregelen op het gebied van vloeistofinname, dieet en dergelijke alleen onvoldoende zijn gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet ingesteld worden op geleide van het serumuraatgehalte en de concentratie van uraat/urinezuur in de urine.

Indien andere klinische condities toepassing van Zyloric noodzakelijk maken, moet worden begonnen met een lage dosering (50 tot 100 mg per dag) om het risico van bijwerkingen te reduceren.

Bij dihydroxyadeninenierstenen, recidiverende samengestelde calciumoxalaatnierenstenen en bij de preventie van hyperuricemie bij patiënten, die in verband met maligniteiten met chemotherapie of bestraling worden behandeld, kan de dosering niet ingesteld worden op geleide van serumurinezuurspiegels en urinezuurspiegels in de urine.

Dosering voor volwassenen

De behandeling dient te worden begonnen met een lage dosering, bijv. 100 mg/dag teneinde het risico op bijwerkingen te verminderen en deze dient uitsluitend te worden verhoogd indien de respons van de serum-uraatspiegel onvoldoende is. Bijzondere voorzichtigheid dient te worden betracht bij een slechte nierfunctie (zie 'Dosering bij verminderde nierfunctie'). Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen:

100 - 200 mg/dag bij lichte gevallen
300 - 600 mg/dag bij matig ernstige gevallen
700 - 900 mg/dag bij ernstige gevallen

Wanneer dosering op basis van het lichaamsgewicht wordt verlangd, dient 2-10 mg/kg/dag te worden gegeven.

Dosering bij kinderen jonger dan 15 jaar

10-20 mg/kg/dag, tot een maximum van 400 mg/dag. Gebruik bij kinderen is zelden nodig, behalve bij maligniteiten (voornamelijk leukemie) en bij bepaalde enzymstoornissen, zoals het Lesch-Nyhan syndroom.

Dosering bij ouderen

Wegens het ontbreken van specifieke gegevens dient de laagste dosering, welke voldoende daling van de uraatspiegel geeft, te worden gebruikt. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de adviezen vermeld onder 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik' en 'Dosering bij verminderde nierfunctie'.

Dosering bij verminderde nierfunctie

Daar allopurinol en zijn metabolieten door de nier worden uitgescheiden, kan nierinsufficiëntie leiden tot retentie van het middel en de metabolieten, met als gevolg een verlenging van de plasmahalfwaardetijden. Bij ernstige nierinsufficiëntie kan het raadzaam zijn om minder dan 100 mg per dag te geven, of enkelvoudige doses van 100 mg met tussenpozen van meer dan een dag te geven.

Doseringsschema's op basis van creatinineklaring zijn van beperkte waarde door de onbetrouwbaarheid van lage klaringswaarden.

Indien faciliteiten beschikbaar zijn om de concentratie van oxipurinol in plasma te bepalen, dient de dosis te worden aangepast teneinde een plasmaconcentratie van oxipurinol beneden 100 micromol/l (=15,2 microgram/ml) te handhaven.

Dosering bij nierdialyse

Allopurinol en zijn metabolieten worden door nierdialyse verwijderd. Indien 2 tot 3 maal per week gedialyseerd wordt, zal men een alternatief doseringsschema moeten overwegen van 300 - 400 mg Zyloric onmiddellijk na iedere dialyse en geen tussentijdse toediening.

Dosering bij verminderde leverfunctie

Bij patiënten met verminderde leverfunctie dienen verlaagde doses te worden toegepast, zie 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik'.

Dosering bij 2,8-dihydroxyadeninestenen

Bij volwassen patiënten met 2,8-dihydroxyadeninestenen en een normale nierfunctie kan 300 mg per dag worden toegepast; voor kinderen wordt 10 mg/kg aanbevolen. In het geval van een verminderde nierfunctie dient de dosering te worden verlaagd; zie 'Dosering bij verminderde nierfunctie'.

Behandeling van aandoeningen met een hoge uraatstofwisseling, zoals neoplasmata en het Lesch-Nyhan syndroom

Voordat men een cytotoxische therapie begint, wordt aangeraden de urinezuurspiegels in bloed en urine te bepalen. Als hyperuricemie en/of hyperuricosurie aanwezig zijn, is het wenselijk deze te normaliseren voordat de behandeling begint. Het is belangrijk zorg te dragen voor een optimale diurese en 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 'Dosering bij verminderde nierfunctie' te worden gevolgd.

Door het volgen van deze adviezen kan de kans op xanthine- en/of oxipurinolafzettingen verkleind worden. Zie ook onder 'Bijwerkingen' en 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie'.

Doseringsfrequentie en toediening

Tot en met 300 mg Zyloric kan eenmaal daags ingenomen worden na een maaltijd. Grotere hoeveelheden moeten in meerdere doses worden ingenomen. Het wordt aanbevolen Zyloric na de maaltijd in te nemen omdat het dan beter wordt verdragen.

4.3 Contra-indicaties

Zyloric dient niet te worden toegediend aan personen met een gebleken overgevoeligheid voor allopurinol of voor enig ander bestanddeel van de tabletten.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zyloric moet onmiddellijk worden gestaakt wanneer huiduitslag of een ander teken van overgevoeligheid optreedt. Toediening van glucocorticosteroïden kan noodzakelijk zijn. In het geval van het optreden van ernstige bijwerkingen dient de toediening van allopurinol permanent gestaakt te worden (Zie 'Bijwerkingen').

In het geval van ernstige lever- of nierfunctiestoornissen dient de dosering verlaagd te worden (zie "Dosering bij verminderde nier-, of leverfunctie"). Bij patiënten met leverfunctiestoornissen worden periodieke controles van de leverfunctie gedurende de eerste tijd van de behandeling aanbevolen.

Patiënten die wegens hypertensie of hartinsufficiëntie worden behandeld, bijv. 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.

Asymptomatische hyperuricemie op zich is in het algemeen geen indicatie voor het gebruik van allopurinol. Aanpassing met vloeistof en dieet met correctie van de onderliggende oorzaak kunnen de aandoening corrigeren.

Voorzichtigheid dient vooral te worden betracht indien de nierfunctie slecht is (Zie onder 'Dosering bij verminderde nierfunctie'). Zyloric moet onmiddellijk en blijvend worden gestaakt bij de eerste tekenen van intolerantie.

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 Zyloric 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.

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.

Xanthine-neerslagen

Onder omstandigheden waarin de uraathoeveelheid in het lichaam zeer sterk gestegen is, (bijv. bij maligniteiten en het Lesch-Nyhan syndroom), gaat de reductie van de urinezuurvorming gepaard met een relatieve stijging van de xanthine- en hypoxanthinespiegels. Onder deze omstandigheden kan, in zeldzame gevallen, de absolute concentratie van xanthine stijgen tot een peil, waarbij neerslagen in de urinewegen kunnen optreden. Dit risico kan verminderd worden door te zorgen voor een maximale diurese.

Invloed op uraatstenen

Als grote uraatstenen in het nierbekken aanwezig zijn, kan allopurinoltherapie leiden tot de oplossing daarvan. De resulterende afname in grootte van de steen kan leiden tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

6-mercaptopurine en azathioprine

6-mercaptopurine en azathioprine worden geïnactiveerd door de werking van xanthine-oxidase. Dit betekent dat remming van xanthine-oxidase de werking van deze middelen zal verlengen. Daarom zal, indien 6-mercaptopurine of azathioprine gegeven wordt in combinatie met allopurinol, slechts één vierde van de gebruikelijke dosis van 6-mercaptopurine of azathioprine moeten worden toegediend.

Vidarabine (adenine-arabinoside)

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van vidarabine toeneemt in de aanwezigheid van allopurinol. Wanneer deze stoffen gelijktijdig worden gebruikt, dient men bedacht te zijn op versterking van mogelijke toxische effecten.

Salicylaten en uricosurica

Oxipurinol, de belangrijkste metabooliet van allopurinol en eveneens therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als urinezuur. Geneesmiddelen die uricosurie veroorzaken (bijv. probenecide, grote doses salicylaten), kunnen daarom ook de excretie van oxipurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

Chloorpropamide

Indien de nierfunctie slecht is, kan het risico van verlengde hypoglycemische activiteit van chloorpropamide verhoogd zijn indien gelijktijdig allopurinol gegeven wordt.

Coumarine-anticoagulantia

Er zijn zeldzame meldingen van een verhoogd effect van coumarines wanneer deze tegelijkertijd met allopurinol worden toegediend. Bij alle patiënten die anticoagulantia gebruiken, dient men echter de geëigende antistollingscontroles uit te voeren.

Fenytoïne

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

Theofylline

Er zijn aanwijzingen dat de plasmaklaring van theofylline significant daalt en dat de halfwaardetijd significant verlengd wordt bij gecombineerde behandeling met relatief hoge doses allopurinol (300 mg 2 maal daags). Het mechanisme van deze interactie zou kunnen worden verklaard uit de betrokkenheid van xanthine-oxidase bij het metabolisme van theofylline bij de mens. Ofschoon er geen klinische meldingen van interacties zijn, dienen theofyllinespiegels te worden bepaald bij patiënten die op allopurinol worden ingesteld of waarbij de dosis wordt verhoogd.

Ampicilline en amoxicilline

Een verhoging van de frequentie van het optreden van rash is gemeld bij patiënten die ampicilline of amoxicilline gelijktijdig met allopurinol ontvingen, in vergelijking met hen die niet beide middelen ontvingen. De oorzaak van het gemelde verband is niet vastgesteld. Het wordt echter aanbevolen dat bij patiënten die allopurinol gebruiken een alternatief voor ampicilline of amoxicilline wordt gekozen.

Cyclofosfamide. doxorubicine. bleomycine. procarbazine. mustine

Een versterkte beenmergdepressie door cyclofosfamide en andere cytotoxische middelen in aanwezigheid van allopurinol is een enkele keer gemeld bij patiënten met neoplastische aandoeningen anders dan leukemie. Er zijn echter geen duidelijke aanwijzingen dat de toxische reactie op deze middelen door allopurinol wordt versterkt.

Cyclosporine

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

Overige

Bij het gelijktijdig gebruik van allopurinol dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van de volgende interacties: middelen, die de urine zuur maken, zoals ammoniumchloride, ascorbinezuur en K- of Na-fosfaat, kunnen het risico van door allopurinol geïnduceerde xanthinestenen vergroten. Alcohol en diuretica kunnen serumurinezuurconcentraties doen toenemen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Over het gebruik van Zyloric tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te kunnen beoordelen. Het middel dient uitsluitend te worden gebruikt tijdens de zwangerschap wanneer een veiliger alternatief niet voorhanden is en de aandoening zelf een risico met zich meebrengt voor de moeder of het ongeboren kind.

Allopurinol en oxipurinol worden in moedermelk aangetroffen. Concentraties allopurinol van ongeveer 1 mg/l en oxipurinol van ongeveer 50 mg/l zijn gevonden in de moedermelk van een vrouw die 300 mg allopurinol per dag kreeg. Er zijn echter geen gegevens beschikbaar betreffende effecten van allopurinol of diens metabolieten op de zuigeling.

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

Hoewel er geen meldingen bekend zijn over enige beïnvloeding van de rijvaardigheid of de bekwaamheid om machines te gebruiken bij patiënten die allopurinol gebruiken, dient men bij deze bezigheden rekening te houden met mogelijke duizeligheid, slaperigheid en minder goed zien. Deze bijwerkingen zijn zeer incidenteel gemeld.

4.8 Bijwerkingen

De frequenties voor de hieronder genoemde bijwerkingen zijn schattingen. Voor de meeste bijwerkingen zijn namelijk geen goede gegevens beschikbaar om het vóórkomen ervan te berekenen. Bijwerkingen, welke gemeld zijn tijdens de zogenaamde 'post-marketing surveillance', zijn ingedeeld in de categorieën 'zelden' of 'zeer zelden'. Bijwerkingen kunnen variëren in hun vóórkomen afhankelijk van de gebruikte dosering en van gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen.

De volgende indeling is gebruikt voor de classificatie van de frequenties:

zeer vaak $\geq 1/10$

vaak $\geq 1/100, < 1/10$

soms $\geq 1/1000, < 1/100$

zelden $\geq 1/10.000, < 1/1000$

zeer zelden $< 1/10.000$, met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen.

Bijwerkingen, veroorzaakt door Zyloric, zijn gewoonlijk zeldzaam en meestal van lichte aard. Het vóórkomen is hoger indien er nier- en/of leverziekten aanwezig zijn.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Zeer zelden Furunculosis

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden Agranulocytose, aplastische anemie, trombocytopenie, in het bijzonder bij patiënten met een gestoorde nier- en/of leverfunctie. Vooral bij deze groep patiënten dient derhalve voorzichtigheid te worden betracht.

Immuunsysteemaandoeningen

Soms Overgevoeligheidsreacties

Zelden Sterke overgevoeligheidsreacties, inclusief huidreacties gepaard gaand met vervelling, koorts, lymfadenopathie, arthralgie en/of eosinofilie, zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN) treden zelden op (zie huid- en onderhuidaandoeningen). Met allopurinolgebruik in verband gebrachte vasculitis en weefselreacties kunnen zich op verschillende wijzen uiten, zoals in hepatitis en verminderde nierfunctie en hoogst zelden in epilepsie. Zeer zelden is acute anafylactische shock gerapporteerd.

Indien dergelijke reacties zich voordoen, dan kan dit zich voordoen op ieder tijdstip van de behandeling. In dat geval dient de behandeling met allopurinol (Zyloric) ONMIDDELLIJK en PERMANENT gestopt te worden.

Corticosteroiden kunnen helpen om overgevoeligheidsreacties van de huid te overwinnen. In de gevallen waarbij gegeneraliseerde overgevoeligheid is gezien, vooral bij die met een fatale afloop, waren gewoonlijk nier- en/of leverziekten aanwezig.

Zeer Zelden Angio-immunoblastaire lymfadenopathie.

Biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie heeft zeer zelden een angio-immunoblastaire lymfadenopathie aangetoond. Deze blijkt na het stoppen van allopurinol omkeerbaar te zijn.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer zelden Diabetes mellitus, hyperlipemie

Psychische stoornissen

Zeer zelden Depressie

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer zelden Coma, paralysis, ataxie, neuropathie, paresthesieën, slaperigheid, hoofdpijn, smaaksensaties

Oogaandoeningen

Zeer zelden Cataract, visusklachten, maculaveranderingen

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Zeer zelden Duizeligheid

Hartaandoeningen

Zeer zelden Angina, bradycardie

Bloedvataandoeningen

Zeer zelden Hypertensie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms Misselijkheid, braken

Zeer zelden Recidiverende hematemesis, steatorrhoea, stomatitis, veranderde stoelgang

In vroege klinische studies zijn misselijkheid en braken gerapporteerd. Recente rapporten veronderstellen dat deze reactie geen belangrijk probleem is en vermeden kan worden door Zyloric na de maaltijd in te nemen.

Lever- en galaandoeningen:

Soms Asymptomatische verhogingen van leverfunctietesten

Zelden Hepatitis (inclusief hepatische necrose en granulomateuze hepatitis)

Leverfunctiestoornissen zijn gerapporteerd, zonder uitgesproken bewijs van meer gegeneraliseerde overgevoeligheid.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak Uitslag

Zeer zelden Dermatitis medicamentosa (fixed drug eruption), alopecia, haarverkleuring
Deze huidaandoeningen zijn de meest voorkomende reacties en zij kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Zij kunnen pruritisch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn. De toepassing van allopurinol moet dan ONMIDDELLIJK worden gestaakt. Na herstel van milde reacties kan Zyloric, indien gewenst, weer worden gebruikt in kleine doses (bijv. 50 mg/dag) waarna deze geleidelijk wordt opgevoerd. Indien de uitslag terugkeert, moet men PERMANENT met allopurinol stoppen (zie immuunsysteemaandoeningen).

Angio-oedeem komt voor met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden Haematurie, uremie

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zeer zelden Mannelijke onvruchtbaarheid, erectiele dysfunctie, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
 Zeer zelden Oedeem, algemene malaise, asthenie

Koorts komt voor met en zonder tekenen en symptomen van een meer gegeneraliseerde overgevoeligheidsreactie voor allopurinol (zie immuunsysteemaandoeningen).

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij inname van 20 gram allopurinol of meer kunnen de volgende symptomen optreden: misselijkheid, braken, diarree en duizeligheid.

Behandeling

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 middelen, in het bijzonder 6-mercaptopurine of azathioprine. In dat geval moet het risico van een gestegen activiteit van deze middelen onderkend worden. Na ingestie van een grote hoeveelheid tabletten kan men, na de patiënt te hebben laten braken of de maag te hebben gespoeld, geactiveerde kool en natriumsulfaat toedienen. Een maximale diurese bevordert de uitscheiding van allopurinol en zijn metabolieten. Dialyse kan, indien nodig, worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: M04A A01

Allopurinol is een xanthine-oxidase remmer.

Allopurinol en de belangrijkste metaboliet oxipurinol verlagen de concentratie urinezuur in plasma en urine door remming van xanthine-oxidase, het enzym dat de oxidaties van hypoxanthine tot xanthine en van xanthine tot urinezuur katalyseert. In aanvulling op de remming van het purine katabolisme wordt bij sommige, maar niet bij alle patiënten met hyperuricemie de de-novo purine biosynthese verminderd door een feed-back remming van hypoxanthineguaninesforibosyltransferase.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Allopurinol wordt snel geabsorbeerd (circa 80%) en gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metaboliet is oxipurinol, dat op zich ook een remmer van xanthine-oxidase is. De maximale plasmaspiegels van allopurinol en oxipurinol worden binnen respectievelijk 2 en 5 uren bereikt. De maximale plasmaspiegels zijn respectievelijk 3 tot 6,5 microgram/ml na een eenmalige dosis van 300 mg allopurinol bij patiënten met een normale nierfunctie. Na herhaalde toediening van 300 mg allopurinol per dag zijn de maximale plasmaspiegels van oxipurinol gemiddeld 10 microgram/ml.

Allopurinol wordt in verwaarloosbare mate gebonden aan plasma-eiwitten en veranderingen in de eiwitbinding zullen derhalve geen relevante invloed op de klaring hebben. Het schijnbare verdeelvolumen van allopurinol is ongeveer 1,6 l/kg en dit wijst op een relatief grote opname in de weefsels.

Allopurinol en zijn metabolieten worden voornamelijk door de nier uitgescheiden. Van de hoeveelheid die in de urine wordt uitgescheiden bij toepassing van de gebruikelijke therapeutische doses (300 - 400 mg/dag), is ongeveer 6-12% onveranderd allopurinol. Een ongeveer even grote hoeveelheid wordt

uitgescheiden als allopurinol-1-ribonucleoside. Ongeveer 3% wordt uitgescheiden als allopurinol-7-ribonucleoside. Andere metabolieten van allopurinol zijn allopurinolriboside en oxipurinol-7-riboside.

Ongeveer 20% van de dosis wordt in de faeces uitgescheiden.

Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Oxipurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van meer dan 18 uur. Zodoende kan therapeutisch effect worden bereikt met een éénmalige dagelijkse dosis van Zyloric. Oxipurinol wordt onveranderd met de urine uitgescheiden.

Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie

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 (creatinineklaring tussen 10 en 20 ml/min) werden oxipurinol concentraties 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 een verminderde nierfunctie.

Farmacokinetiek bij oudere personen

Het is niet te verwachten dat de farmacokinetiek van dit middel anders is, behalve dan ten gevolge van een vermindering van de nierfunctie (Zie 'Farmacokinetiek bij patiënten met een verminderde nierfunctie').

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

lactose
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.

De uiterste gebruiksdatum (maand en jaar) is vermeld op de verpakking na de woorden 'Niet te gebruiken na' en op de strip met tabletten na 'exp'.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C. Bewaren in de originele verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Niet van toepassing.

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

Aspen Europe GmbH
32-36 Industriestrasse
Bad Oldesloe D-23840
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN GOEDKEURING / VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

15 september 1987

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 7, juni 2010