

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/12/2012

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYLORIC 100 mg, comprimé

L'allopurinol peut provoquer des toxidermies graves, incluant des syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson et des syndromes de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Elles peuvent se manifester par des éruptions cutanées. Elles peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. Il convient de rappeler aux patients traités par l'allopurinol qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, érosion cutanée), l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT être arrêté et qu'un avis médical doit être pris.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Allopurinol ..... 100,00  
mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémie iatrogène).
- Traitement de la goutte : goutte tophacée, crise de goutte récidivante, arthropathie uratique même lorsqu'elle s'accompagne d'hyperuraturie, de lithiase urique ou d'insuffisance rénale.
- Traitement des hyperuricuries et hyperuraturies.
- Traitement et prévention de la lithiase urique.
- Prévention des récurrences de lithiase calcique chez les patients hyperuricémiques ou hyperuricuriques, en complément des précautions diététiques habituelles, portant notamment sur les rations protidique et calcique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La posologie usuelle doit être déterminée en fonction de l'uricémie qui doit être régulièrement contrôlée.

Afin de limiter le risque de toxidermie grave, le traitement doit être débuté à une posologie initiale de 100 mg/jour, qui sera progressivement augmentée tous les 1 à 2 mois jusqu'à atteindre la dose permettant le maintien de l'uricémie en dessous de 420  $\mu$ mol/l (70 mg/l).

Chez l'adulte, la posologie usuelle varie de 2 à 10 mg/kg/jour soit 100 à 200 mg par jour dans les cas légers, 300 à 600 mg par jour dans les cas modérés ou 700 à 900 mg par jour dans les cas sévères.

Chez l'enfant, la posologie usuelle varie de 10 à 20 mg/kg/jour sans dépasser la dose de 400 mg par jour

fractionnée en 3 prises.

*Insuffisants rénaux* : Il est recommandé avant la prescription de rechercher une insuffisance rénale, notamment chez le sujet âgé.

La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine	Dose maximale préconisée
80 < Cl Cr < 100 ml/mn	300 mg/j
40 < Cl Cr < 80 ml/mn	200 mg/j
20 < Cl Cr < 40 ml/mn	100 mg/j
Cl Cr < 20 ml/mn	100 mg/1 jour sur 2

La posologie doit être ajustée de façon à maintenir l'uricémie dans la zone souhaitée.

*Dialyse* : chez l'insuffisant rénal dialysé, la prescription d'allopurinol est généralement inutile du fait de l'épuration d'acide urique par la dialyse. Dans des cas exceptionnels où ce traitement apparaît cependant nécessaire, l'allopurinol pourra être donné à la fin des séances d'hémodialyse sans dépasser la dose de 200 mg par séance.

Cette spécialité existe sous forme de dosages à 200 et 300 mg qui peuvent être mieux adaptés.

### **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, après les repas.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament est contre indiqué:

- en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients,
- chez l'enfant de moins de 6 ans (contre-indication liée à la forme pharmaceutique),
- en cas d'allaitement.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde spéciales**

**L'hyperuricémie asymptomatique n'est pas une indication au traitement par allopurinol.**

Les réactions cutanées peuvent être graves. Elles peuvent se manifester par des éruptions prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses. Ces réactions surviennent habituellement dans les 2 mois suivant l'instauration du traitement.

En cas de survenue d'une éruption cutanée grave ou d'autres signes d'hypersensibilité (atteinte des muqueuses oculaire, buccale ou génitale, fièvre, adénopathies, bulles, érosion cutanée), l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT être arrêté et sa reprise est définitivement contre-indiquée ; ceci afin d'éviter la survenue de réactions rares mais graves incluant le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (voir rubrique 4.8).

Le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) est rare et peut être fatal. Ce syndrome associe à divers degrés fièvre, atteinte de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique (de rares cas d'hépatite granulomateuse isolée ont été signalés), atteinte de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il peut survenir à n'importe quel moment du traitement mais le plus souvent dans les deux mois qui suivent l'instauration du traitement. Il survient notamment chez les sujets pour lesquels une adaptation de la posologie à la clairance de la créatinine n'a pas été effectuée (sujets âgés et insuffisants rénaux). Il doit être recherché chez tout patient, présentant un ou plusieurs des signes cités.

Ce syndrome impose l'arrêt du traitement et contre-indique formellement sa reprise. L'arrêt du traitement est

une condition essentielle à une évolution favorable en quelques semaines.

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou d'un déficit en lactase.

### **Précautions d'emploi**

Ne jamais commencer un traitement par l'allopurinol lors d'une crise aiguë de goutte.

Chez les patients atteints de goutte, un traitement par AINS à faibles doses quotidiennes ou par la colchicine (0,5 mg à 1 mg par jour, selon l'état de la fonction rénale) doit être systématiquement associé à l'allopurinol durant les 6 premiers mois de traitement, afin d'éviter le déclenchement d'une crise aiguë. Pour certains patients, cette prophylaxie peut être maintenue au-delà, jusqu'à disparition des tophus.

L'uricémie doit être vérifiée à intervalles réguliers.

Chez les patients atteints de syndrome de Lesch-Nyhan ou de lymphome, une diurèse abondante sera assurée afin d'éviter la survenue de lithiase xanthique.

Chez les patients atteints d'hémopathies malignes, il est recommandé de corriger l'hyperuricémie existante avant d'initier le traitement par les cytotoxiques.

Une attention particulière (voir rubrique 4.2) est recommandée chez les insuffisants rénaux en raison de la fréquence accrue des effets indésirables.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### ***Associations déconseillées***

##### **+ Vidarabine**

Risque accru de troubles neurologiques (tremblements, confusion) par inhibition partielle du métabolisme de l'anti-viral.

##### **+ Azathioprine, mercaptopurine (cytostatiques-antimétabolites)**

Insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave (surdosage par diminution du métabolisme hépatique des antimétabolites).

Surveillance hématologique renforcée et adaptation de la posologie des antimétabolites (réduction d'au moins la moitié de la posologie de l'azathioprine).

##### **+ Didanosine**

Augmentation des concentrations plasmatiques de didanosine et de ses effets indésirables.

#### ***Associations faisant l'objet de précautions d'emploi***

##### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (diminution de son métabolisme hépatique).

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par l'allopurinol et 8 jours après son arrêt.

##### **+ Chlorpropamide**

Risque d'hypoglycémie sévère chez l'insuffisant rénal (augmentation parfois importante de la demi-vie du chlorpropamide par compétition au niveau de la sécrétion tubulaire rénale).

Renforcer l'auto-surveillance glycémique. Adapter éventuellement la posologie du chlorpropamide pendant le traitement par l'allopurinol.

##### **+ Théophyllines (et par extrapolation, aminophylline)**

En cas de posologies élevées en allopurinol, augmentation de la concentration plasmatique de théophylline par inhibition de son métabolisme. Surveillance clinique et contrôle de la théophyllinémie jusqu'à deux ou trois semaines après la mise en route du traitement par l'allopurinol; s'il y a lieu, adaptation de la posologie pendant le traitement par l'allopurinol.

#### ***Associations à prendre en compte***

##### **+ Pénicillines A**

Risque accru de réactions cutanées.

## 4.6. Grossesse et allaitement

### Grossesse

Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une espèce et à doses élevées. Il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant pour évaluer un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique de l'allopurinol lorsqu'il est administré en cours de grossesse.

Une élévation de l'acide urique est fréquemment observée au cours des toxémies gravidiques mais ne nécessite pas de traitement spécifique.

En conséquence, l'utilisation de l'allopurinol est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument systématique pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

### Allaitement

Ce médicament passe en quantité non négligeable dans le lait maternel, il est donc contre-indiqué en cas d'allaitement.

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

Prévenir les patients de la survenue possible de vertiges.

## 4.8. Effets indésirables

La fréquence de ces effets indésirables a été établie à partir des données post-marketing.

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence, selon la convention suivante :

<u>Très fréquent</u> :	≥ 1/10 (≥ 10%)
<u>Fréquent</u> :	≥ 1/100 et < 1/10 (≥ 1% et < 10%)
<u>Peu fréquent</u> :	≥ 1/1000 et < 1/100 (≥ 0,1% et < 1%)
<u>Rare</u> :	≥ 1/10000 et < 1/1000 (≥ 0,01% et < 0,1%)
<u>Très rare</u> :	< 1/10000 (< 0,01%)

### Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Très rare : aplasie médullaire.

Ces manifestations ont été rapportées en particulier chez des patients ayant une insuffisance rénale.

### Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité généralisée.

Le syndrome d'hypersensibilité généralisée associée à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (voir rubrique 4.4).

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.

L'allopurinol doit IMMEDIATEMENT ET DEFINITIVEMENT être arrêté.

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

### Affections du système nerveux

Très rare : neuropathies périphériques, céphalées.

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Très rare : vertiges.

### Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : épigastralgie, nausées, diarrhées, vomissements.

Ces troubles sont très rarement assez importants pour obliger à interrompre le traitement. Ils peuvent être évités en absorbant le médicament après le repas.

Très rare : stomatites.

### **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.

### **Affections de la peau et des tissus sous cutané**

Fréquent : éruptions cutanées prurigineuses, érythémateuses, papuleuses, vésiculeuses ou bulleuses (voir rubrique 4.4).

Rare : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS ou réaction d'hypersensibilisé généralisée. Le DRESS associe à divers degrés, fièvre, atteintes de l'état général, éruption cutanée, polyadénopathie, atteinte hépatique, atteintes de la fonction rénale, hyperéosinophilie. Il est rare et peut être fatal (voir rubrique 4.4). Lorsque de telles réactions se produisent, l'allopurinol doit IMMEDIATEMENT et DEFINITIVEMENT être arrêté.

Des études pharmacogénétiques rétrospectives réalisées chez des patients chinois (ethnie "Han"), japonais, thaïlandais et européens ont mis en évidence une association significative entre le portage de l'allèle HLA B\*5801 et le risque de survenue d'un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. Le portage de cet allèle est de 20 à 30% dans la population chinoise (ethnie "Han"), africaine et indienne. Chez les personnes d'origine européenne et japonaise, ce portage n'est que de 1 à 2%.

Compte tenu de sa faible valeur prédictive positive, la réalisation du test génétique à la recherche de l'allèle HLA B\*5801 avant l'instauration d'un traitement par allopurinol ne peut toutefois être recommandé.

Très rare : érythèmes pigmentés fixes, alopecie.

### **Affections musculosquelettiques**

L'administration de l'allopurinol, comme celle de tous les hypo-uricémiants peut provoquer, en début de traitement, des accès de goutte, d'où la nécessité d'associer la colchicine ou un AINS à faible dose en début de traitement chez les goutteux (voir rubrique 4.4).

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Très rare : gynécomastie.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Rare : fièvre. La fièvre a été rapportée en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

## **4.9. Surdosage**

**Symptomatologie**: pour des doses allant jusqu'à 20 g, les symptômes suivants, évoluant favorablement après traitement, ont été notés: nausées, vomissements, diarrhées, vertiges et dans un cas, lombalgies avec oligurie.

**Traitement** hospitalier en milieu spécialisé.

Assurer une diurèse abondante pour augmenter l'élimination de l'allopurinol et de son métabolite. L'allopurinol et l'oxypurinol sont dialysables.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**INHIBITEUR DE LA SYNTHÈSE D'ACIDE URIQUE**, Code ATC: **M04AA01**.

**(M: Muscle et Squelette)**

L'allopurinol est un uricofreinatoire: il empêche la formation d'acide urique.

- Il inhibe la xanthine oxydase qui est une enzyme catalysant la biosynthèse de l'acide urique. Il diminue

l'uricémie et l'uraturie.

- L'allopurinol est également un substrat pour la xanthine oxydase qui le métabolise en oxypurinol, lui-même inhibiteur de cette enzyme. Il est responsable, en grande partie, de l'effet thérapeutique de l'allopurinol.

L'allopurinol est un puissant hypo-uricémiant. Après administration, l'uricémie s'abaisse en 24 à 48 heures. La prise quotidienne d'allopurinol entraîne une chute maximale de l'uricémie au bout de deux semaines environ. En cas d'arrêt du traitement, l'uricémie remonte à sa valeur antérieure au bout de 7 à 10 jours, d'où la nécessité de poursuivre le traitement sans interruption.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Après absorption gastro-intestinale rapide mais incomplète, l'allopurinol est métabolisé, en majeure partie, en oxypurinol; le pourcentage d'allopurinol absorbé qui est oxydé en oxypurinol est fonction inverse du dosage. Les demi-vies plasmatiques de l'allopurinol et de l'oxypurinol sont respectivement d'environ 1 et 20 heures. L'élimination est essentiellement rénale.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose monohydraté, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnésium.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

28 ou 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**ASPEN EUROPE GMBH**  
INDUSTRIESTRASSE 32-36  
23843 BAD OLDESLOE  
ALLEMAGNE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 325 983-3: 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Alu).
- 311 555-4: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.