ANSM - Mis à jour le : 12/12/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZYLORIC 200 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 ..... 200,00 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : chaque comprimé contient également 100 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimés ronds, biconvexes, blancs à blanc cassé, avec Z2 gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement des hyperuricémies symptomatiques primitives ou secondaires (hémopathies, néphropathies, hyperuricémies iatrogènes).

- 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 récidives 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

Adultes

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 µmol/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.

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.

Population pédiatrique

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.

Sujets âgés et Insuffisants rénaux

Il est recommandé avant la prescription de rechercher une insuffisance rénale, notamment chez les sujets plus âgés. L'allopurinol et ses métabolites sont excrétés par les reins ; une insuffisance rénale peut provoquer une rétention du médicament et/ou de ses métabolites avec comme conséquence un allongement des demi-vies plasmatiques.

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.

Si des infrastructures sont disponibles pour suivre les concentrations plasmatiques d'oxypurinol, la dose doit être ajustée pour maintenir les taux plasmatiques d'oxypurinol en-dessous de 100 micromoles/litre (15,2 mg/litre).

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 100 et 300 mg qui peuvent être mieux adaptés.

Insuffisants hépatiques

Des doses réduites doivent être utilisées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Il est recommandé de contrôler périodiquement la fonction hépatique au cours des stades précoces du traitement.

Recommandation en matière de surveillance

La posologie doit être ajustée en surveillant les concentrations sériques d'urates et les taux urinaires d'urates/acide urique à des intervalles de temps appropriés.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels avec un grand verre d'eau, après les repas. Au cas où la posologie quotidienne doit être supérieure à 300 mg et en cas d'intolérance gastro-intestinale manifeste, il peut être opportun de fractionner les doses.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre indiqué:

- en cas d'hypersensibilité à l'allopurinol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- chez l'enfant de moins de 6 ans (contre-indication liée à la forme pharmaceutique),
- en association avec l'azathioprine, mercaptopurine (cytostatiques-antimétabolites).

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.

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, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et nécrolyse épidermique toxique (NET)

Les réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol peuvent se manifester de différentes façons, notamment exanthème maculo-papuleux, syndrome d'hypersensibilité (DRESS) et SSJ/NET. Ces réactions sont caractérisées par des diagnostics cliniques et leur tableau clinique reste le fondement de la prise de décision. Si de telles réactions surviennent à tout moment en cours de traitement, l'allopurinol doit être immédiatement interrompu. Une réintroduction du médicament ne doit pas être entreprise chez des patients atteints d'un syndrome d'hypersensibilité et d'un SSJ/NET. Les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d'hypersensibilité

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 thaïe, 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, thaïe 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, thaïe 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.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Précautions d'emploi

Crises aiguës de goutte

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.

Déposition de xanthine

Dans les pathologies où le taux de formation d'urates est très augmenté, par exemple le syndrome de Lesch-Nyhan ou le 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.

Insuffisance rénale ou hépatique

Des doses réduites doivent être utilisées chez des patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. Les patients traités pour une hypertension ou une insuffisance cardiaque, par exemple par des diurétiques ou des IEC, peuvent avoir de façon concomitante une altération de la

fonction rénale et par conséquent, l'allopurinol doit être utilisé avec précaution dans ce groupe.

Une insuffisance rénale chronique et une utilisation concomitante de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, ont été associées à un risque accru de SSJ/NET induit par l'allopurinol, et à d'autres réactions d'hypersensibilité graves.

Hyperuricémie asymptomatique

Une hyperuricémie proprement dite asymptomatique n'est généralement pas considérée comme une indication de l'utilisation de l'allopurinol. Un apport liquidien et une modification du régime alimentaire, associés à une prise en charge de la cause sous-jacente, peuvent corriger cet état pathologique.

Impact des calculs rénaux d'acide urique

Un traitement approprié par l'allopurinol provoquera une dissolution des gros calculs pelviens d'acide urique, avec la possibilité d'impact au niveau de l'urètre.

Affections de la thyroïde

Dans une étude d'extension ouverte de longue durée, on a observé une augmentation des taux de TSH (> 5,5 ?IU/ml) chez 5,8 % des patients sous traitement chronique par allopurinol. Dans l'état actuel des connaissances, il n'y a pas été retrouvé d'impact clinique à cette augmentation.

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

Associations contre-indiquées

Antipurines (azathioprine, mercaptopurine)

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 pancytopénie 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).

Associations déconseillées

Vidarabine

Des données suggèrent que la demi-vie plasmatique de la vidarabine est augmentée en présence d'allopurinol. Lors de l'utilisation concomitante des deux produits, une extrême vigilance s'impose, afin de repérer les effets toxiques accrus.

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

Cytostatiques

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 pourrait être augmentée au cours d'un traitement concomitant par l'allopurinol. Il convient de tenir compte de la possibilité d'une toxicité accrue de la ciclosporine en cas de co-administration de ces médicaments.

Didanosine

Chez des volontaires sains et chez des patients présentant une infection par le VIH qui recevaient de la didanosine, la Cmax plasmatique et les valeurs de l'ASC de la didanosine étaient pratiquement doublées en cas de traitement concomitant par l'allopurinol (300 mg par jour), sans effet sur la demi-vie terminale. Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire les doses de didanosine en cas d'utilisation concomitante d'allopurinol.

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.

Salicylates et agents uricosuriques

L'oxypurinol, le métabolite principal de l'allopurinol et lui-même actif sur le plan thérapeutique, est éliminé par le rein de manière similaire à celle des urates. Par conséquent, les médicaments qui ont une action uricosurique tels que le probénécide ou les salicylés à hautes doses, sont susceptibles d'accélérer l'élimination de l'oxypurinol. Cela peut réduire l'effet thérapeutique de l'allopurinol, mais la portée de cette interaction doit être évaluée au cas par cas.

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.

Associations à prendre en compte

Ampicilline et amoxicilline

Il existe un risque accru de réactions cutanées chez les patients traités par l'ampicilline ou l'amoxicilline. La cause de cette association signalée n'a pas été établie. Il est cependant

recommandé d’utiliser chez les patients sous allopurinol, une alternative au traitement par l’ampicilline ou l’amoxicilline, lorsque cela est possible.

Phénytoïne

L’allopurinol pourrait inhiber l’oxydation hépatique de la phénytoïne mais la signification clinique n’a pas été démontrée.

Diurétiques

Une interaction entre l’allopurinol et le furosémide responsable d’une augmentation des concentrations sériques d’urates et des concentrations plasmatiques d’oxipurinol, a été signalée.

Une augmentation du risque d’hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d’allopurinol et de diurétiques, en particulier de diurétiques thiazidiques, spécialement dans l’insuffisance rénale.

Inhibiteurs de l’enzyme de conversion de l’angiotensine (IEC)

Une augmentation du risque d’hypersensibilité a été signalée lors de la prise simultanée d’allopurinol et d’IEC en particulier dans l’insuffisance rénale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une espèce et à doses élevées (voir rubrique 5.3).

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.

Au cours de la grossesse, il ne doit être utilisé qu’en l’absence d’alternative de traitement plus sûr et lorsque la pathologie en elle-même comporte des risques pour la mère ou l’enfant à naître. 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

L'allopurinol et l'oxipurinol, son métabolite, sont excrétés dans le lait maternel humain. Des concentrations de 1,4 mg/litre d’allopurinol et de 53,7 mg/litre d’oxypurinol ont été mises en évidence dans le lait maternel chez des femmes prenant de l’allopurinol à raison de 300 mg/jour. Il n’existe cependant aucune donnée concernant les effets de l’allopurinol ou de ses métabolites sur le bébé allaité.

L'allopurinol est déconseillé pendant l'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, somnolence et ataxie. Les patients doivent faire preuve de prudence avant de conduire, d’utiliser des machines ou de participer à des activités dangereuses, et ce, jusqu’à ce qu’ils soient raisonnablement certains que l’allopurinol n’altère pas leurs performances.

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 :

Très fréquent :	? 1/10
Fréquent :	? 1/100 et 1/10
Peu fréquent :	? 1/1000 et 1/100
Rare :	? 1/10000 et 1/1000
Très rare :	1/10000
Fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données	disponibles).

Les effets indésirables associés à l'allopurinol sont rares dans la population globale traitée, et sont généralement de nature mineure. L'incidence est plus élevée en présence d'une pathologie rénale et/ou hépatique.

Tableau des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	**Fréquence**	**Réaction indésirable**
Infections et infestations	*Très rare*	*Furoncle*
Affections hématologiques et du système lymphatique	*Rare*	*Leucopénie*[1]
		Anémie[1]
		Pancytopénie[1]
	Très rare	*Thrombocytopénie*[1]
		Agranulocytose[1]
		Anémie aplasique[1]
Affections du système immunitaire	*Peu fréquent*	*Hypersensibilité*[2]
	Très rare	*Lymphadénopathie angio-immunoblastique*[3]
		Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	*Très rare*	*Diabète sucré*
		Hyperlipidémie
Affections psychiatriques	*Très rare*	*Dépression*

Affections du système nerveux	*Très rare*	*Coma*
		Paralysie
		Ataxie
		Neuropathie périphérique
		Paresthésie
		Somnolence
		Céphalée
		Dysgeusie
	Indéterminée	*Méningite aseptique*
Affections oculaires	*Très rare*	*Cataracte*
		Troubles visuels
		Maculopathie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	*Très rare*	*Vertiges*
Affections cardiaques	*Très rare*	*Angor*
		Bradycardie
Affections vasculaires	*Très rare*	*Hypertension*
Affections gastro-intestinales	*Peu fréquent*	*Douleur épigastrique*[4]
		Nausées[4]
		Diarrhée[4]
		Vomissements[4]
	Très rare	*Hématémèse*
		Stéatorrhée
		Stomatite
		Modification du comportement intestinal

Affections hépatobiliaires	*Peu fréquent*	*Tests anormaux de la fonction hépatique*[5]
		Hépatite (y compris nécrose hépatique et hépatite granulomateuse)[5].
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	*Fréquent*	*Éruption cutanée*
	Rare	*Syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique et*
		DRESS (syndrome d'hypersensibilité)[6]
	Très rare	*Angio-œdème*[7]
		Toxidermie
		Alopécie
		Modification de la couleur des cheveux
	Indéterminée	*Réaction lichénoïde médicamenteuse*
Affections du rein et des voies urinaires	*Très rare*	*Hématurie*
		Urémie
Affections des organes de reproduction et du sein	*Très rare*	*Stérilité masculine*
		Troubles de l'érection
		Gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	*Très rare*	*Œdème*
		Malaise
		Asthénie
		Fièvre[8]
Investigations	*Fréquent*	*augmentation du taux sanguin de thyréostimuline (TSH)*[9]

1. De très rares cas de thrombocytopénie, d'agranulocytose et d'anémie aplasique ont 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.

2. Trouble d’hypersensibilité multi-organique retardé (connu sous le nom de syndrome d’hypersensibilité ou DRESS) avec fièvre, éruptions cutanées, vascularite, lymphadénopathie, pseudo-lymphome, arthralgie, leucopénie, éosinophilie, hépatosplénomégalie, résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, syndrome de disparition des voies biliaires (destruction et disparition des canaux biliaires intra-hépatiques) survenant dans diverses combinaisons. D’autres organes peuvent également être touchés (par exemple foie, poumons, reins, pancréas, myocarde et côlon).

De telles réactions peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement. L’allopurinol doit être IMMÉDIATEMENT et DÉFINITIVEMENT arrêté.

Une réintroduction du médicament ne doit pas être entreprise chez des patients atteints d’un syndrome d’hypersensibilité et d’un SSJ/NET. Les corticostéroïdes peuvent se révéler utiles pour prendre en charge les réactions cutanées d’hypersensibilité. Lorsque des réactions généralisées d’hypersensibilité ont été observées, des troubles de la fonction rénale et/ou hépatique étaient généralement présents, en particulier dans les cas d’issue fatale.

3. Les lymphadénopathies angio-immunoblastiques semblent être réversibles à l'arrêt du traitement.

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

5. Un dysfonctionnement hépatique a été signalé en dehors de tout contexte d'hypersensibilité généralisée.

6. Les réactions cutanées sont les réactions les plus fréquentes et peuvent apparaître à tout moment au cours du traitement. Elles peuvent se manifester sous forme de prurit, d’exanthème maculopapuleux, parfois avec desquamation ou purpura, rarement avec exfoliation, comme dans le cas du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SSJ/NET) et du DRESS. L’allopurinol doit être arrêté IMMÉDIATEMENT chez tout patient en cas de survenue de signes ou de symptômes de SSJ/NET, ou d’autres réactions graves d’hypersensibilité. Le risque de survenue de SSJ et de NET, ou d’autres réactions graves d’hypersensibilité, est le plus élevé au cours des premières semaines de traitement. Un diagnostic précoce et l’arrêt immédiat du médicament suspect, sont les outils qui offrent les meilleurs résultats dans la prise en charge de telles réactions.

Si le traitement par l’allopurinol a été interrompu suite à de légères réactions cutanées (c’est-à-dire sans signes ou symptômes de SSJ/NET, ou sans autre réaction sévère d’hypersensibilité), l’allopurinol peut être réinstauré à une faible posologie (par ex. 50 mg/jour), laquelle sera augmentée progressivement. L’allèle HLA-B*5801 s’est avéré associé au risque de présenter un syndrome d’hypersensibilité et un SSJ/NET lié à l’allopurinol. L’utilisation du génotypage en tant qu’outil diagnostique permettant de prendre les décisions de traitement par allopurinol n’a pas été établie. En cas de réapparition des troubles cutanés, le traitement par allopurinol doit être arrêté DÉFINITIVEMENT, car il existe un risque d’apparition de réactions d’hypersensibilité plus sévères (voir rubrique 4.8 Affections du système immunitaire). Si un SSJ/une NET, ou d’autres réactions graves d’hypersensibilité, ne peuvent être écartés, NE PAS réintroduire l’allopurinol à cause du risque de survenue de réaction sévère ou même fatale. Le diagnostic clinique d’un SSJ/une NET reste la base de la prise de décision.

7. La survenue d’un angio-œdème a été signalée avec ou non des signes et des symptômes de réaction d’hypersensibilité plus généralisée.

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

9. L'apparition d'une augmentation du taux sanguin de thyréostimuline (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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Aucun effet indésirable n'a été signalé suite à une ingestion allant jusqu'à 22,5 g d'allopurinol. 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

Une absorption massive d'allopurinol peut inhiber de façon considérable l'activité de la xanthine oxydase, ce qui ne provoquerait pas en soi d'effet indésirable à moins d'un effet sur des médicaments administrés simultanément, en particulier la 6-mercaptopurine et/ou l'azathioprine.

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

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur de la synthèse d'acide urique,
Code ATC : M04AA01.

(M: Muscle et Squelette)

Mécanisme d'action

L'allopurinol est un uricofreinateur: 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.

Effets pharmacodynamiques

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.

En plus de l'inhibition du métabolisme de la purine, chez certains patients présentant une hyperuricémie mais pas chez tous, la biosynthèse de novo de la purine est inhibée via l'inhibition de l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'allopurinol est actif lorsqu'il est administré par voie orale et il est rapidement absorbé au niveau de la partie supérieure du tube digestif. Des études ont détecté la présence d'allopurinol dans le sang 30 à 60 minutes après la prise. Les estimations de sa biodisponibilité varient de 67 à 90 %.

Les concentrations plasmatiques maximales d'allopurinol sont habituellement atteintes 1,5 heure après l'administration orale d'allopurinol, mais elles chutent rapidement et sont à peine détectables après 6 heures. Les concentrations maximales d'oxypurinol sont habituellement atteintes 3 à 5 heures après l'administration orale d'allopurinol et sont beaucoup plus durables.

Distribution

La liaison de l'allopurinol aux protéines plasmatiques étant négligeable il semblerait donc que les variations de liaison aux protéines n'affectent pas la clairance de manière significative. Le volume de distribution apparent de l'allopurinol est d'environ 1,6 litre/kg, ce qui suggère une diffusion relativement importante au niveau des tissus. On ne dispose pas de données sur les concentrations tissulaires de l'allopurinol chez l'homme, mais il est probable que l'allopurinol et l'oxypurinol atteignent leurs concentrations maximales dans le foie et dans la muqueuse intestinale, où l'activité de la xanthine-oxydase est importante.

Biotransformation

Le principal métabolite de l'allopurinol est l'oxypurinol. Parmi les autres métabolites de l'allopurinol, il y a l'allopurinol-riboside et l'oxypurinol?7?riboside.

Élimination

Environ 20 % de l'allopurinol ingéré sont éliminés dans les selles. L'allopurinol est principalement éliminé par conversion métabolique de l'oxypurinol par la xanthine oxydase et l'aldéhyde oxydase, avec moins de 10% de la molécule excrétée sous forme inchangée dans les urines.

L'allopurinol a une demi-vie plasmatique d'environ 0,5 à 1,5 heure.

L'oxypurinol est un inhibiteur de la xanthine oxydase moins puissant que l'allopurinol mais la demi-vie de l'oxypurinol est bien plus longue. Les estimations varient de 13 à 30 heures chez l'homme. De ce fait, une prise journalière unique d'allopurinol permet d'assurer une inhibition efficace de la xanthine oxydase sur une période de 24 heures. Les patients dont la fonction rénale est normale, accumuleront progressivement de l'oxypurinol jusqu'à atteinte d'un état d'équilibre de la concentration plasmatique d'oxypurinol. Ces patients, traités par 300 mg d'allopurinol par jour, auront habituellement des concentrations plasmatiques d'oxypurinol de 5 à 10 mg/litre.

L'oxypurinol est éliminé sous forme inchangée dans les urines mais sa demi-vie d'élimination est longue en raison d'une réabsorption tubulaire. Les valeurs rapportées de demi-vie d'élimination varient de 13,6 à 29 heures. Les divergences importantes dans ces valeurs peuvent s'expliquer

par les variations des schémas des études cliniques et/ou de la clairance de la créatinine chez les patients étudiés.

Populations particulières de patients

Insuffisants rénaux

La clairance de l'allopurinol et de l'oxypurinol est nettement réduite chez les patients dont la fonction rénale est mauvaise, ce qui se traduit par des concentrations plasmatiques plus élevées lors de traitements chroniques. Les patients atteints d'insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine entre 10 et 20 ml/min, avaient des concentrations plasmatiques d'oxypurinol d'environ 30 mg/litre après un traitement prolongé par 300 mg d'allopurinol par jour. Cela correspond approximativement à la concentration qui serait atteinte avec des doses de 600 mg/jour chez des personnes dont la fonction rénale est normale. Une réduction de la dose de ZYLORIC est donc nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.

Sujets âgés

La cinétique du médicament n'est pas susceptible d'être altérée sauf en cas d'altération de la fonction rénale (voir rubrique 5.2 *Insuffisants rénaux*).

5.3. Données de sécurité préclinique

Cancérogénèse, mutagénèse

Des études cytogénétiques ont montré que l'allopurinol n'induisait pas d'aberration chromosomique dans les cellules sanguines humaines *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 100 microgrammes/ml, et *in vivo* à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour, sur une période moyenne de 40 mois.

L'allopurinol ne produit pas de composés nitroso *in vitro* ou n'influence pas la transformation des lymphocytes *in vitro*.

Les données issues d'études biochimiques, et d'autres études cytologiques, suggèrent fortement que l'allopurinol n'exerce aucun effet délétère sur l'ADN à quelque stade que ce soit du cycle cellulaire, et qu'il n'est pas mutagène.

Aucun signe d'effets cancérigènes n'a été observé chez la souris et le rat traités par l'allopurinol pendant une période allant jusqu'à 2 ans.

Tératogénicité

Lors d'une étude réalisée chez la souris, l'administration par voie intrapéritonéale de doses de 50 ou de 100 mg/kg les jours 10 et 13 de la gestation, a provoqué des malformations fœtales ; cependant, dans une étude similaire réalisée chez la rate recevant une dose de 120 mg/kg le jour 12 de la gestation, aucune malformation n'a été observée.

Des études de grande envergure, réalisées avec des doses orales élevées d'allopurinol allant jusqu'à 100 mg/kg/jour chez la souris, jusqu'à 200 mg/kg/jour chez la rate et jusqu'à 150 mg/kg/jour chez la lapine, administrées les jours 8 et 16 de la gestation, n'ont mis en évidence aucun effet tératogène.

Une étude *in vitro* réalisée sur des cultures de glandes salivaires de fœtus de souris pour évaluer l'embryotoxicité, a indiqué que l'allopurinol ne devrait pas avoir d'effets embryotoxiques sans induire également une toxicité maternelle.

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 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
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 MARCHE

ASPEN PHARMA TRADING LIMITED
3016 Lake Drive,
Citywest Business Campus,
Dublin 24
Irlande

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 327 272 7 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Alu).
- 327 273 3 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Alu).
- 560 073 3 : 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Alu).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I