

# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## ACEPURIN®

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ACEPURIN, poeder voor infusievloeistof 1g/100 ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat 1,17 g allopurinolnatrium, overeenkomend met 1 g allopurinolum.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor infusievloeistof.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

ACEPURIN wordt gebruikt om de urinezuurspiegels in het lichaam te verlagen, wanneer deze spiegels ten gevolge van een verstoring van het evenwicht tussen aanmaak en uitscheiding hoger dan normaal zijn geworden.

ACEPURIN is bestemd voor de belangrijkste klinisch manifeste uitingen van uraatneerslag zoals: arthritis urica, tophi en/of nierfunctiestoornis ten gevolge van afzetting van kristallen of steenvorming, hetgeen dikwijls het eindresultaat is van een idiopatisch proces.

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

- neoplastische ziekten, speciaal bij bloeddyscrasieën, waarbij hoge urinezuurspiegels óf spontaan óf 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
  - glutathionreductase
  - glutamaatdehydrogenase

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

ACEPURIN 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 dosis van allopurinol wordt individueel vastgesteld overeenkomstig de serum urinezuur concentratie en bedraagt bij volwassenen 100-800 mg per dag, bij kinderen beneden 15 jaar 10-20 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Als profylaxe bij kankerchemotherapie wordt 600 mg per dag toegediend, te beginnen 3 dagen voor de kankerchemotherapie. Doses tot en met 300 mg kunnen éénmaal per dag worden gegeven, hogere dagdoses worden verdeeld over 2-4 giften.

In geval van nierziekten kan het nodig zijn de hoogte en de frequentie van de dosering te verlagen tot een maximale aanvangsdosis van 100 mg per dag en deze slechts te verhogen wanneer onvoldoende effect op de urinespiegels wordt bereikt.

Bij volwassenen kan men ook het volgende schema als leidraad hanteren, maar de waarde ervan wordt beperkt door de onbetrouwbaarheid van deze lage kreatinineklaringen:

kreatinineklaring meer dan 20 ml/min.: standaarddosis

kreatinineklaring tussen 10 en 20 ml/min.: 100-200 mg/dag

kreatinineklaring minder dan 10 ml/min.: 100 mg/dag of met langere tussenpozen.

In geval van 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 ACEPURIN onmiddellijk na iedere dialyse en geen tussentijdse toedieningen.

### **Specifieke informatie betreffende het gebruik**

Het preparaat wordt geleverd als drooggevroren substantie in 100 ml injectieflacons. Onmiddellijk voor het gebruik wordt de stof opgelost in 100 ml aqua ad injectabilia; de oplossing wordt gemengd met één van de diverse infusievloeistoffen als infuus toegediend. Bij een onderzoek naar de compatibiliteit van ACEPURIN Infusie met infusievloeistoffen werd 900 ml van elk der volgende infusievloeistoffen gemengd met 100 ml ACEPURIN Infusie en bleek de oplossing helder gedurende tenminste 24 uur bij 20°C: Rheomacrodex 10% in normale zoutoplossing, Macrodex 6% in normale zoutoplossing, Ringer's inj. USP, Isotonisch Natriumchloride, Natriumlactaat isotonisch, Albumine, Ringer's lactaat, Kalium- en Natriumchloride.

### **4.3 Contra-indicaties**

Behalve in het geval van intolerantie, lijken er geen specifieke contra-indicaties verbonden te zijn aan het gebruik van ACEPURIN.

### **4.4 Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik**

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

In het geval van ernstige lever- of nierfunctiestoornis dient verlaging van de dosering te worden overwogen. Asymptomatische hyperuricemie op zich is 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 en wijze van toediening"). ACEPURIN moet onmiddellijk en blijvend worden gestaakt bij de eerste tekenen van intolerantie. Acute jichtaanvallen bij het instellen op ACEPURIN: vrijmaking van de uraatdepots kan leiden tot een exacerbatie van acute jichtaanvallen. Indien men dus een ACEPURIN therapie instelt, wordt aanbevolen om tenminste gedurende een maand colchicine (0,5 mg 3x daags) of een ander anti-inflammatoir middel, dat effectief is bij de behandeling van acute jichtaanvallen, daaraan toe te voegen, zoals dit ook geldt voor uricosurica.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

Er zijn aanwijzingen dat de plasmahalfwaardetijd van adenine-arabinoside 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: oxypurinol, de belangrijkste metabooliet van allopurinol en eveneens therapeutisch werkzaam, wordt door de nier uitgescheiden op dezelfde wijze als urinezuur.

Geneesmiddelen, die uricosurie veroorzaken (bijvoorbeeld probenecide, grote doses salicylaten), kunnen daarom ook de excretie van oxypurinol versnellen. Dit kan leiden tot een gedeeltelijk verlies van therapeutische activiteit van allopurinol, maar de betekenis ervan moet individueel worden vastgesteld.

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

Coumarine-anticoagulantia: er bestaat geen bewijs dat een interactie tussen allopurinol en coumarines, die men heeft waargenomen onder experimentele omstandigheden, enige klinische betekenis heeft. Bij alle patiënten, die anticoagulantia gebruiken, dient men echter de geëigende antistollingscontroles uit te voeren.

Ampicilline: bij gelijktijdig gebruik van ampicilline kan de kans op rashes zijn verhoogd.

Fenytoïne: allopurinol kan de oxydatie 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 wordt verlengd bij gecombineerde behandeling met allopurinol. Bij gelijktijdig gebruik van theofylline en 600 mg allopurinol per dag is het aan te bevelen de serumspiegel van theofylline te controleren en eventueel de dosering van theofylline aan te passen.

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 Gebruik bij zwangerschap en het geven van borstvoeding**

Over het gebruik van ACEPURIN tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In één van de twee studies met hoge intraperitoneale doses bij muizen werd allopurinol in verband gebracht met foetale anomalieën. Men dient ACEPURIN tijdens de zwangerschap niet te gebruiken, anders dan na overleg met de arts. Indien het middel regelmatig wordt gebruikt, dient bij zwangerschap onmiddellijk contact met de arts te worden opgenomen. Allopurinol gaat over in de moedermelk.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

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 de mogelijkheid van duizeligheid, slaperigheid en minder goed zien. Deze bijwerkingen zijn zeer incidenteel gemeld, maar een duidelijk oorzaak-gevolg verband met allopurinol is niet vastgesteld.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen, veroorzaakt door ACEPURIN, zijn gewoonlijk zeldzaam en meestal van lichte aard. Het vóórkomen is hoger indien er nier- en/of leverziekten aanwezig zijn. Huidreacties: dit zijn de meest voorkomende reacties en ze kunnen op ieder tijdstip gedurende de behandeling optreden. Deze kunnen pruritsch, maculopapulair, soms schilferig, soms purpurisch en zelden exfoliatief zijn. De toepassing moet dan onmiddellijk worden gestaakt. Na herstel van milde

reacties kan ACEPURIN, indien gewenst, weer worden gebruikt in kleine doses (bijvoorbeeld 50 mg/dag) en daarna geleidelijk stijgen met de dosis. Indien de uitslag terugkeert, moet men permanent met allopurinol stoppen.

Gegeneraliseerde overgevoeligheid: huidreacties gepaard met vervelling, koorts, lymfadenopathie, arthralgie en/of eosinofilie, lijkend op Stevens-Johnson en/of Lyellsyndroom, worden zelden waargenomen. Met allopurinolgebruik in verband gebrachte vasculitis en weefselreacties kunnen zich op verschillende wijzen uiten, zoals in hepatitis, interstitiële nefritis en hoogst zelden epilepsie. Dit kan zich voordoen op ieder tijdstip van de behandeling. Indien dergelijke reacties zich voordoen, dient ACEPURIN onmiddellijk en permanent te worden gestopt. Corticosteroiden kunnen helpen om dergelijke reacties te onderdrukken. In de gevallen, waarbij gegeneraliseerde overgevoeligheid is gezien, vooral bij die met een fatale afloop, waren gewoonlijk nier- en/of leverziekten aanwezig.

Biopsie van een gegeneraliseerde lymfadenopathie heeft incidenteel een angio-immunoblastaire lymfadenopathie aangetoond. Deze lijkt na het stoppen van allopurinol omkeerbaar te zijn.

Gastro-intestinale klachten: in klinische studies zijn misselijkheid en braken waargenomen. Recente rapporten veronderstellen dat deze reactie geen belangrijk probleem is en vermeden kan worden door ACEPURIN na de maaltijd in te nemen. Recidiverende hematemesis en steatorrhoea zijn gerapporteerd, maar komen uiterst zelden voor.

Bloed en lymfatisch systeem: er zijn enkele mededelingen gedaan van gevallen van trombocytopenie, agranulocytose en aplastische anemie, in het bijzonder bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Vooral bij deze groep patiënten dient derhalve voorzichtigheid te worden betracht.

Granulomateuze hepatitis: zeer uitzonderlijk is granulomateuze hepatitis zonder een uitgesproken gegeneraliseerde overgevoeligheid beschreven. Deze lijkt na het stoppen van allopurinol reversibel te zijn.

Exacerbatie van acute jichtaanvallen: zie onder "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik".

Xanthine neerslagen: onder omstandigheden, waarbij de uraathoeveelheid in het lichaam zeer sterk is gestegen (bijvoorbeeld 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 worden verminderd door te zorgen voor een maximale diurese.

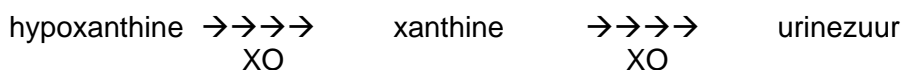
Invloed op uraatstenen: als grote uraatstenen in het nierbekken aanwezig zijn, kan allopurinoltherapie leiden tot de oplossing daarvan. De resulterende afname in grootte van de steen kan leiden tot verplaatsing naar en inklemming in de ureter.

De volgende klachten zijn af en toe gerapporteerd: koorts, algemene malaise, asthenie, hoofdpijn, duizeligheid, ataxie, slaperigheid, coma, depressie, paralyse, paresthesieën, neuropathie, visusklachten, cataract, maculaveranderingen, smaaksensaties, stomatitis, veranderde stoelgang, onvruchtbaarheid, impotentie, bedwateren, diabetes mellitus, hyperlipemie, furunculosis, alopecia, haarverkleuring, angina, hypertensie, bradycardie, oedeem, uremie, hematurie, gynaecomastie.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Allopurinol remt het xanthine-oxydase (XO), het enzym, dat de volgende reacties katalyseert:



In tegenstelling tot urinezuur, het eindproduct van het purinekatabolisme, kunnen hypoxanthine en xanthine door het lichaam weer worden gebruikt voor de de-novo synthese van purines.

Nadat urinezuur is gevormd en voordat het wordt uitgescheiden, wordt het verspreid over de lichaamsvloeistoffen, een gedeelte wordt aan plasma-eiwitten gebonden en excessieve hoeveelheden kunnen als uraat neerslaan.

Allopurinol verlaagt het urinezuurgehalte door de productie van urinezuur te remmen; de uricosurica daarentegen doen dit door de uitscheiding te verhogen. Door remming van de urinezuurproductie verkrijgt men een gedeeltelijke herdistributie van de oxypurines (xanthine en hypoxanthine), een relatieve stijging van de oxypurines en een verlaging van de oxypurineproductie door middel van een feedback mechanisme. Indien er te veel urinezuur aanwezig was, zal een verlaging van het gehalte de uraatoophopingen (in gewrichten, huid en nieren) mobiliseren. De therapeutische effecten volgen hieruit:

- oplossing van tophi in de huid
- uiteindelijke verlaging van de frequentie van acute jichtaanvallen
- verbetering van de mobiliteit van de gewrichten
- verlaging van de hoeveelheid urinezuur, die door de nier moet worden uitgescheiden
- verlaagd risico van nierbeschadiging door uraten
- oplossing van uraatstenen in de urinewegen en het voorkomen van nieuwe vorming ervan.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De belangrijkste metaboliet van allopurinol is oxypurinol, dat op zich ook een remmer van xanthine-oxydase is.

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. Ongeveer 20% van de dosis wordt in de faeces uitgescheiden. Allopurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van ongeveer 1 uur. Oxypurinol heeft een plasmahalfwaardetijd van meer dan 18 uur.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzondere gegevens.

# **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Geen gevallen van onverenigbaarheid bekend. Zie "specifieke informatie betreffende het gebruik".

## **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid van ACEPURIN poeder voor infusievloeistof is 5 jaar in flacon (glas). De uiterste gebruiksdatum (maand en jaar) is vermeld op de verpakking na de woorden: "Niet te gebruiken na". De oplossing dient na bereiding binnen 24 uur te worden gebruikt in verband met het risico van microbiële contaminatie.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij opslag**

Bij kamertemperatuur (15-25°C) bewaren op een droge en donkere plaats in de originele verpakking.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 injectieflacon à 1 g

### **6.6 Gebruiksaanwijzing/verwerkingsinstructies**

Zie "Specifieke informatie betreffende het gebruik".

### **7 Naam en permanent adres of officiële vestigingsplaats houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

ACE Pharmaceuticals BV.  
Schepenveld 41  
3891 ZK Zeewolde  
ace@ace-pharm.nl

### **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

ACEPURIN is in het register ingeschreven onder:  
RVG 09974, ACEPURIN, poeder voor infusievloeistof 1g/100 ml.

### **9 DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

Laatste volledige herziening: Maart 1993  
Laatste gedeeltelijke herziening: juni 2008 betreft rubrieken 1 en 7.