



9 0 1 1



alopurinol

Medley

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 100 mg e 300 mg: embalagens com 30 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido** contém:

alopurinol 100 mg ou 300 mg

excipiente q.s.p. 1 comprimido (lactose monoidratada, amido, croscarmelose sódica, estearato de magnésio).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O alopurinol pertence a um grupo de medicamentos chamados inibidores enzimáticos, que agem controlando a velocidade com que modificações químicas especiais ocorrem no corpo. O alopurinol atua reduzindo a produção de ácido úrico, que é sintetizado pelo nosso organismo.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

É usado para prevenir crises de gota e outras condições associadas com o excesso de ácido úrico no corpo, incluindo pedras nos rins e certos tipos de doenças renais.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRAINDICAÇÕES

Este produto é contraindicado caso você tenha apresentado reações de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

ADVERTÊNCIAS

O alopurinol deve ser descontinuado IMEDIATAMENTE quando ocorrer "rash" cutâneo (erupções na pele) ou outra evidência de hipersensibilidade (alergia) à droga.

Se você sofre de insuficiência hepática, insuficiência renal, está em tratamento para hipertensão (pressão alta) ou insuficiência cardíaca, informe seu médico antes de fazer uso deste medicamento.

O tratamento com alopurinol não deve ser iniciado até que um ataque agudo de gota tenha terminado completamente, pois pode desencadear novos ataques.

Caso ocorra um ataque agudo de gota em pacientes recebendo alopurinol, o tratamento deve ser mantido com a mesma dose e

o ataque agudo deve ser tratado com um agente anti-inflamatório adequado.

PRECAUÇÕES

Deve ser feita uma hidratação adequada (ingestão de líquidos) para que ocorra uma diluição ótima da urina e com isso sejam evitados alguns problemas (como aumento da concentração de algumas substâncias na urina como a xantina).

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Não há evidência suficiente da segurança de alopurinol na gravidez humana. O uso na gravidez deve ser considerado apenas quando não houver alternativa mais segura e quando a doença em si representar riscos para a mãe ou para o feto.

Relatos indicam que o alopurinol é excretado no leite materno, porém não são conhecidos os efeitos desta excreção para o bebê.

CAPACIDADE PARA DIRIGIR E OPERAR MÁQUINAS

Este medicamento pode causar sonolência, tonteira e desequilíbrio para ficar em pé ou andar. Desta forma, os pacientes que estejam em tratamento com alopurinol devem ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de qualquer outra atividade perigosa, até que estejam certos de que o alopurinol não afeta seu desempenho.

PRINCIPAIS INTERAÇÕES COM MEDICAMENTOS, ALIMENTOS E TESTES LABORATORIAIS

Se você faz uso de alguma medicação descrita abaixo, consulte seu médico antes de fazer uso de alopurinol (se você não tem certeza a respeito de quais medicamentos tem usado, consulte seu médico):

- 6-mercaptopurina
- azatioprina
- teofilina
- ampicilina/amoxicilina
- ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, mecloroetamina
- ciclosporina
- vidarabina (adenina arabinosídeo)
- salicilatos e agentes uricosúricos
- clorpropamida
- anticoagulantes cumarínicos
- fenitoína

"Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que estejam amamentando sem orientação médica."

"Informe imediatamente ao seu médico em caso de suspeita de gravidez."

"Não há contraindicação relativa a faixas etárias."

"Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis."

"Informe seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento."

"Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde."

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO / CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

O produto é apresentado em forma de comprimidos circulares brancos.

POSOLOGIA

Adultos

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa (100 mg/dia) a fim de reduzir os riscos de reações adversas. A dose deve ser aumentada somente se a resposta na redução de urato for insatisfatória.

O seguinte esquema de dosagem pode ser recomendado:

- 100 mg a 200 mg diários em condições discretas;

- 300 mg a 600 mg diários em condições moderadamente graves;

- 700 mg a 900 mg diários em condições graves.

Se a dosagem requerida for baseada em mg/kg de peso corporal, a dosagem de 2 a 10 mg/kg de peso corporal/dia deve ser usada.

Crianças menores de 15 anos

10 a 20 mg/kg de peso corporal/dia até um máximo de 400 mg diariamente.

O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e certas disfunções enzimáticas, como a Síndrome de Lesch-Nyhan.

Pacientes com insuficiência hepática

Seu médico irá prescrever a menor dose, que melhor controla seus sintomas.

Devem ser utilizadas doses reduzidas em pacientes com insuficiência hepática.

O médico solicitará testes de função hepática nos primeiros estágios do seu tratamento.

Pacientes com insuficiência renal

Seu médico irá prescrever a menor dose, que melhor controla seus sintomas.

Se você tem problemas graves nos rins, seu médico pode prescrever menos do que 100 mg por dia, ou lhe receitar uma única dose de 100 mg, com intervalos maiores que um dia.

Se você faz diálise 2 ou 3 vezes por semana, seu médico pode lhe prescrever uma dose de 300 a 400 mg, que deve ser tomada logo após a diálise.

MODO DE USO

O alopurinol pode ser tomado uma vez ao dia após a refeição. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

"Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento."

"Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico."

"Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento."

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? Algumas pessoas podem apresentar reações adversas ao fazer uso de alopurinol. Se você sentir algum dos sintomas abaixo, enquanto estiver fazendo uso deste medicamento, pare de ingerir os comprimidos e informe seu médico o mais rápido possível:

- Reações cutâneas e de hipersensibilidade (alergia) são as reações mais comuns e podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, podendo conter pus, vesículas, às vezes escamas.
- Raramente foi descrito linfadenopatia angioimunoblástica (uma doença que pode causar aumento dos gânglios linfáticos, febre e manchas pelo corpo) e problemas nos rins.
- Distúrbios gastrintestinais (como enjôo e vômito). Estes sintomas podem ser diminuídos se o alopurinol for administrado após as refeições.
- Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático, tais como trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas), agranulocitose (diminuição do número de alguns elementos do sangue chamados granulócitos) e anemia aplásica. Estas reações são mais comumente observadas em pacientes com problemas nos rins ou no fígado.

- Febre, mal estar generalizado, sensação de falta de energia, dor de cabeça, tonteira, ataxia (dificuldade nos movimentos), sonolência, coma, depressão, paralisia, dormência, neuropatia, disfunções visuais, catarata, alterações maculares, alteração do paladar, estomatite, alteração dos hábitos intestinais, infertilidade, impotência, diabetes, hiperlipidemia (níveis altos de lipídeos no sangue), furunculose, queda de cabelo, descoloração capilar, angina, pressão alta, bradicardia (baixa frequência cardíaca), edema, uremia (níveis altos de ureia na urina), hematúria (presença de sangue na urina), angioedema e ginecomastia (aumento das mamas em homens).

- Distribuição
A ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível e por isto não se espera que variações na ligação às mesmas alterem significativamente o clearance. O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,6 L/kg, o que sugere captação relativamente alta pelos tecidos. As concentrações tissulares de alopurinol não foram relatadas em humanos, mas é provável que o alopurinol e o oxipurinol estejam presentes em concentrações mais altas no fígado e na mucosa intestinal, onde a atividade da xantina-oxidase é alta.

- Metabolismo
O metabólito principal do alopurinol é o oxipurinol. Aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. Sua eliminação é feita principalmente pela conversão metabólica em oxipurinol pela xantina-oxidase e aldeido oxidase, com menos de 10% da droga inalterada excretada na urina. O alopurinol tem uma meia-vida plasmática de cerca de 1 a 2 horas.

O oxipurinol é um inibidor da xantina-oxidase menos potente que o alopurinol, mas sua meia-vida plasmática é muito mais prolongada (é estimada em 13 a 30 horas no homem).

Dessa forma, a inibição eficaz da fabricação impressa na embalagem externa do produto. Em caso de vencimento, não utilize o medicamento.

O produto deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade. O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de



9 0 1 1



fabricação impressa na embalagem externa do produto. Em caso de vencimento, não utilize o medicamento.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O alopurinol e o oxipurinol (seu principal metabólito), diminuem os níveis de ácido úrico e urato no plasma e na urina, através da inibição da xantina-oxidase, enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e de xantina em ácido úrico.

Além da inibição do catabolismo da purina, a biossíntese da purina é inibida pelo mecanismo de retroalimentação da hipoxantina-guanina fosforilase, em alguns pacientes.

Propriedades farmacocinéticas

- Absorção

O alopurinol é ativo quando administrado por via oral e é rapidamente absorvido no trato gastrointestinal superior. Estudos realizados detectaram o alopurinol no sangue 30 a 60 minutos após a administração.

Estimativas da biodisponibilidade variam de 67% a 90%.

Os picos plasmáticos do alopurinol geralmente ocorrem aproximadamente 1,5 hora após a administração oral, mas caem rapidamente e quase não são detectados após 6 horas. Os picos plasmáticos do oxipurinol geralmente ocorrem 3 a 5 horas após a administração oral de alopurinol e são muito mais sustentáveis.

- Distribuição

A ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível e por isto não se espera que variações na ligação às mesmas alterem significativamente o clearance. O volume de distribuição aparente é de aproximadamente 1,6 L/kg, o que sugere captação relativamente alta pelos tecidos. As concentrações tissulares de alopurinol não foram relatadas em humanos, mas é provável que o alopurinol e o oxipurinol estejam presentes em concentrações mais altas no fígado e na mucosa intestinal, onde a atividade da xantina-oxidase é alta.

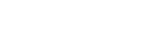
- Metabolismo

O metabólito principal do alopurinol é o oxipurinol.

- Eliminação

Aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. Sua eliminação é feita principalmente pela conversão metabólica em oxipurinol pela xantina-oxidase e aldeido oxidase, com menos de 10% da droga inalterada excretada na urina. O alopurinol tem uma meia-vida plasmática de cerca de 1 a 2 horas.

O oxipurinol é um inibidor da xantina-oxidase menos potente que o alopurinol, mas sua meia-vida plasmática é muito mais prolongada (é estimada em 13 a 30 horas no homem).



9 0 1 1



xantina-oxidase é mantida por um período de 24 horas com uma única dose diária de alopurinol. Pacientes com função renal normal acumularão o oxipurinol de forma gradual até que seja atingida uma concentração plasmática no estado estável de equilíbrio. Esses pacientes, recebendo 300 mg de alopurinol por dia, geralmente apresentarão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5 a 10 mg/L.

O oxipurinol é eliminado inalterado na urina mas, por sofrer reabsorção tubular, tem uma meia-vida de eliminação longa. Os valores relatados para sua meia-vida de eliminação variam de 13,6 a 29 horas. A grande discrepância entre estes valores pode ser devida a variações no esquema do estudo e/ou ao clearance da creatinina nos pacientes.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal

O clearance do alopurinol e do oxipurinol é muito reduzido em pacientes com insuficiência da função renal, o que resulta em níveis plasmáticos mais altos em caso de terapia crônica. Em pacientes com valores de clearance da creatinina entre 10 e 20 mL/min foram relatadas concentrações plasmáticas de oxipurinol de cerca de 30 mL/L após tratamento prolongado com 300 mg de alopurinol por dia. Esta é, aproximadamente, a concentração que seria atingida com doses de 600 mg/dia em pacientes com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose de alopurinol em pacientes com insuficiência da função renal.

Farmacocinética em pacientes idosos

Não é provável que a cinética da droga seja alterada por outras causas além da insuficiência renal.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

O alopurinol reduziu a recorrência de cálculos renais de oxalato de cálcio em 81,2%, em comparação ao placebo (63,4%) (p<0,001).

INDICAÇÕES

O alopurinol é indicado na redução da formação de urato e ácido úrico, nas principais manifestações de depósito de urato/ácido úrico, como artrite gotosa, tofos cutâneos e nefrolitíase, ou quando existe um risco clínico potencial (por exemplo, no tratamento de tumores que possam desencadear nefropatia aguda por ácido úrico). As principais manifestações clínicas que podem levar ao depósito de urato/ácido úrico são:

- Gota idiopática;

- Litíase por ácido úrico;

- Nefropatia aguda por ácido úrico;

- Doença neoplásica ou doença mieloproliferativa com altas taxas de processamento celular, nas quais ocorrem altos níveis de uratos espontaneamente ou após tratamento citotóxico;

- Certas disfunções enzimáticas, as quais levam a uma superprodução de urato.

O alopurinol é indicado para o controle de cálculos renais de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA), relacionados com atividade deficiente de



9 0 1 1



adenina fosforribosiltransferase.

O produto é indicado para o controle de cálculos renais mistos recorrentes de oxalato de cálcio, na presença de hiperuricosúria, quando tiverem sido infrutíferas medidas de hidratação, dietéticas e semelhantes.

CONTRAINDICAÇÕES

O produto não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao alopurinol, ou a qualquer outro componente da fórmula.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

O alopurinol pode ser tomado uma vez ao dia após a refeição. É bem tolerado, especialmente após a ingestão de alimentos.

POSOLOGIA

As doses devem ser ajustadas através do controle das concentrações séricas de urato/ácido úrico a intervalos adequados. O alopurinol pode ser tomado uma vez ao dia após a refeição. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

Adultos

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa (100 mg/dia) a fim de reduzir os riscos de reações adversas. A dose deve ser aumentada somente se a resposta na redução de urato for insatisfatória.

- 100 a 200 mg diários em condições discretas;

- 300 a 600 mg diários em condições moderadamente graves;

- 700 a 900 mg diários em condições graves.

Crianças menores de 15 anos

10 a 20 mg/kg de peso corporal/dia até um máximo de 400 mg diariamente.

O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e certas disfunções enzimáticas, como a Síndrome de Lesch-Nyhan.

Doses na disfunção renal

Como o alopurinol e seus metabólitos são excretados pelos rins, o comprometimento da função renal pode levar à retenção da droga e/ou de seus metabólitos, com consequente prolongamento das meias-vidas plasmáticas. Na presença de insuficiência renal grave pode ser aconselhável utilizar doses menores que 100 mg/dia ou utilizar doses únicas de 100 mg a intervalos maiores que um dia.

Se houver disponibilidade de condições para controlar as concentrações plasmáticas do oxipurinol, a dose deve ser ajustada para que os níveis plasmáticos de oxipurinol sejam mantidos abaixo de 100 µmol/litro (15,2 mg/L). O alopurinol e seus metabólitos são removidos por diálise renal. Se for necessária diálise duas e três vezes por semana, deve-se considerar um esquema posológico alternativo de 300-400 mg de alopurinol imediatamente após cada sessão de diálise, sem doses intermediárias.



1 1 0 6



1 1 0 6





Doses na insuficiência hepática

Devem ser utilizadas doses reduzidas em pacientes com insuficiência hepática. Nos estágios iniciais do tratamento, recomenda-se que sejam realizados testes periódicos da função hepática.

Tratamento de condições de alta substituição de urato (ou seja, neoplasias, Síndrome de Lesch-Nyhan)

É aconselhável corrigir com alopurinol a hiperuricemia e/ou hiperuricosúria existentes antes de se iniciar o tratamento citotóxico. É importante assegurar adequada hidratação do paciente para que se mantenha ótima diurese e seja conseguida a alcalinização da urina, a fim de que se aumente a solubilidade do urato/ácido da mesma. A dose de alopurinol deve estar na faixa mais baixa das doses recomendadas. Se a nefropatia por urato ou outra patologia tiver comprometido a função renal, deve-se seguir as recomendações de dose do item **Doses na disfunção renal**. Esses passos podem reduzir o risco de depósito de xantina e/ou oxipurinol, o que complicaria a situação clínica. Vide também **Interações medicamentosas e Reações adversas**.

ADVERTÊNCIAS

O alopurinol deve ser descontinuado IMEDIATAMENTE quando ocorrer "rash" cutâneo ou outra evidência de hipersensibilidade à droga.

As doses devem ser reduzidas na presença de insuficiência hepática ou renal. Pacientes em tratamento para hipertensão ou insuficiência cardíaca (como, por exemplo, com diuréticos ou inibidores da ECA), podem apresentar concomitantemente prejuízo da função renal e o alopurinol deve ser utilizado com cautela nesse grupo de pacientes.

Por si só, a hiperuricemia assintomática geralmente não é considerada uma indicação para o uso de alopurinol. A modificação da dieta e de líquidos, com controle da causa subjacente, pode corrigir esta condição.

- Ataques agudos de gota

O tratamento com alopurinol não deve ser iniciado até que um ataque agudo de gota tenha terminado completamente, pois pode desencadear novos ataques. No início do tratamento com alopurinol, assim como com outros agentes uricosúricos, pode-se desencadear um ataque agudo de artrite gotosa. Desta forma, é aconselhável administrar, de maneira profilática, um agente anti-inflamatório adequado ou colchicina, por alguns meses. Deve-se consultar a literatura para detalhes sobre a dose apropriada, precauções e advertências. Caso ocorra um ataque agudo de gota em pacientes recebendo alopurinol, o tratamento deve ser mantido com a mesma dose e o ataque agudo deve ser tratado com um agente anti-inflamatório adequado.

- Depósito de xantina

Em condições onde a velocidade de formação de urato é muito aumentada (por exemplo, doenças malignas e seu tratamento, Síndrome de Lesch-Nyhan) a concentração absoluta de xantina na urina pode, em raros casos, aumentar o suficiente para permitir o depósito no trato urinário. Este risco pode ser minimizado com hidratação adequada para permitir uma ótima diluição na urina. **Cálculos renais de ácido úrico impactados: o tratamento adequado com alopurinol levará à dissolução de cálculos renais de ácido úrico grandes, com a remota possibilidade de impactação no ureter.**

- Teratogenicidade

Um estudo em camundongos que receberam doses intraperitoneais de 50 ou 100 mg/kg no 10º ou 13º dia da gestação resultou em anormalidades fetais. No entanto, em um estudo similar em ratos com 120 mg/kg no décimo segundo dia da gestação, não foram observadas anormalidades. Extensos estudos de altas doses orais de alopurinol em camundongos (até 100 mg/kg/dia), ratos (até 200 mg/kg/dia) e coelhos (até 150 mg/kg/dia), do 8º ao 16º dia da gestação, não produziram efeitos teratogênicos. Um estudo *in vitro* utilizando cultura de glândulas salivares fetais de camundongos para detectar embriotoxicidade indicou que não seria esperado que o alopurinol causasse embriotoxicidade sem causar também toxicidade materna.

- Gravidez e lactação

Não há evidência suficiente da segurança de alopurinol na gravidez humana, não obstante tenha sido largamente usado por muitos anos sem consequência danosa aparente. O uso na gravidez deve ser considerado apenas quando não houver alternativa mais segura e quando a doença em si representar riscos para a mãe ou para o feto. Relatos indicam que o alopurinol e o oxipurinol são excretados no leite humano. Foram demonstradas concentrações de 1,4 mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite humano de uma paciente que estava recebendo 300 mg/dia de alopurinol. No entanto, não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no lactente.

- Capacidade para dirigir e operar máquinas

Assim como acontece com outros medicamentos que contenham alopurinol, este medicamento pode causar sonolência, tonteira e desequilíbrio para ficar em pé ou andar. Desta forma, os pacientes que estejam em tratamento com alopurinol devem ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de qualquer outra atividade perigosa, até que estejam certos de que alopurinol não afeta seu desempenho.

08

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO Crianças

O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e certas disfunções enzimáticas, como a Síndrome de Lesch-Nyhan.

Pacientes idosos

Na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução de urato satisfatória. Deve-se dispensar especial atenção ao aconselhamento de doses no caso de disfunção renal e ao item **Advertências**.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• 6-mercaptopurina e azatioprina

A azatioprina é metabolizada para 6-mercaptopurina, a qual é inativada pela ação da xantina-oxidase. Quando a 6-mercaptopurina ou a azatioprina são administradas concomitantemente com alopurinol, deve ser utilizado apenas 1/4 da dose usual desses citostáticos, porque a inibição da xantina-oxidase prolongará a atividade dos mesmos.

• vidarabina (adenina arabinosídeo)

Evidências sugerem que a meia-vida plasmática da vidarabina é aumentada na presença do alopurinol. Quando os dois produtos são usados concomitantemente é necessário dobrar a vigilância, a fim de identificar o aumento de efeitos tóxicos.

• salicilatos e agentes uricosúricos

O oxipurinol, o principal metabólito do alopurinol é, por si só, terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de modo semelhante ao urato.

Por isto, as drogas com atividade uricosúrica, como a probenecida ou altas doses de salicilato, podem acelerar a excreção do oxipurinol. Isto pode diminuir a atividade terapêutica do alopurinol, mas seu significado deve ser avaliado em cada caso.

• clorpropamida

Quando alopurinol for administrado em associação com a clorpropamida, pode haver um aumento no risco de prolongamento da atividade hipoglicêmica, quando a função renal for insuficiente, pois o alopurinol e a clorpropamida podem competir pela excreção no túbulo renal.

• anticoagulantes cumarínicos

Não há evidência de que a interação entre o alopurinol e os cumarínicos, observada em condições experimentais, possua qualquer importância clínica. Entretanto, todos os pacientes que estejam recebendo anticoagulantes devem ser cuidadosamente controlados.

• fenitoína

O alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína, mas a

09

importância clínica dessa possibilidade ainda não foi demonstrada.

• teofilina

Foi relatada inibição do metabolismo da teofilina.

O mecanismo de interação pode ser explicado pelo envolvimento da xantina-oxidase na biotransformação da teofilina no homem. Os níveis de teofilina devem ser controlados em pacientes que estejam iniciando ou aumentando as doses da terapia com alopurinol.

• ampicilina/amoxicilina

Foi relatado um aumento na frequência de "rash" cutâneo entre os pacientes recebendo ampicilina ou amoxicilina concomitantemente ao alopurinol quando comparados aos pacientes que não recebiam ambas as drogas. Não foi estabelecida a causa da associação relatada. No entanto, recomenda-se que seja utilizada, sempre que possível, uma alternativa à ampicilina ou amoxicilina em pacientes que estejam recebendo alopurinol.

• ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloroetamina

Foi relatado aumento na supressão da medula pela ciclofosfamida e outros agentes citotóxicos dentre os pacientes com doença neoplásica (outras que não leucemia) na presença de alopurinol. Contudo, em um estudo bem controlado de pacientes tratados com ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona e/ou mecloroetamina (cloridrato de mustina) o alopurinol não pareceu aumentar a reação tóxica desses agentes citotóxicos.

• ciclosporina

Relatos sugerem que a concentração plasmática da ciclosporina pode ser aumentada durante o tratamento concomitante com alopurinol. A possibilidade de aumento da toxicidade da ciclosporina deve ser considerada se as drogas forem administradas simultaneamente.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

São raras as reações adversas ao uso de alopurinol na população global tratada com este medicamento e, na sua maioria, são de pouca importância. A incidência é mais alta na presença de disfunção renal e/ou hepática.

- Reações cutâneas e de hipersensibilidade

Estas são as reações mais comuns e podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, às vezes escamosas, às vezes purpúricas e raramente esfoliativas. Erupções fixas da droga ocorrem muito raramente. O alopurinol deve ser descontinuado IMEDIATAMENTE caso ocorram estas reações. Após a recuperação de reação discreta,

11



o produto pode ser novamente administrado em doses mais baixas (por exemplo, 50 mg/dia) que serão aumentadas gradualmente.

Caso ocorra "rash" cutâneo novamente, o alopurinol deve ser PERMANENTEMENTE suspenso, pois pode acontecer uma reação de hipersensibilidade grave. Reações cutâneas associadas a esfoliação, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia semelhantes à Síndrome de Stevens-Johnson e/ou Lyell ocorrem raramente.

Vasculite e resposta tissular associadas podem se manifestar de vários modos, inclusive hepatite, nefrite intersticial e, muito raramente, desmaios. Estas reações podem ocorrer a qualquer tempo do tratamento e o produto deve ser suspenso IMEDIATA E PERMANENTEMENTE.

Os corticosteroides podem ser benéficos para superar manifestações de hipersensibilidade cutânea. Quando ocorrerem reações de hipersensibilidade generalizada, estavam presentes disfunções renais e/ou hepáticas, especialmente nos casos em que a ocorrência foi fatal. Casos de choque anafilático foram relatados muito raramente.

- Linfadenopatia angioimunoblástica

Linfadenopatia angioimunoblástica foi descrita raramente após biópsia de linfadenopatia generalizada. Parece ser reversível com a suspensão do alopurinol.

- Distúrbios hepáticos

Raros relatos de disfunção hepática, que variam desde alterações assintomáticas nos testes de função hepática até hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa), foram descritos sem evidência adicional de hipersensibilidade generalizada.

- Distúrbios gastrintestinais

Em estudos iniciais, foram relatados náusea e vômito. Estudos adicionais sugeriram que estas reações não são um problema significativo e podem ser evitadas através da administração de alopurinol após as refeições. Relatos de hematêmese recorrente e esteatorreia foram extremamente raros.

- Sistemas sanguíneo e linfático

Foram recebidos relatos ocasionais de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplásica, especialmente em indivíduos com função renal e/ou hepática comprometida, o que reforça a necessidade de cuidados especiais nestes grupos de pacientes.

- Reações adversas gerais

As seguintes queixas foram relatadas ocasionalmente: febre, mal-estar generalizado, astenia, cefaleia, vertigem, ataxia, sonolência, coma, depressão, paralisia, parestesia, neuropatia, disfunções

12

visuais, catarata, alterações maculares, alteração do paladar, estomatite, alteração dos hábitos intestinais, infertilidade, impotência, diabetes mellitus, hiperlipidemia, furunculose, alopecia, descoloração capilar, angina, hipertensão, bradicardia, edema, uremia, hematuria, angioedema e ginecomastia.

SUPERDOSE

Sinais e sintomas: foi relatada ingestão de até 22,5 g de alopurinol sem efeitos adversos. Sinais e sintomas que incluíam náusea, vômito, diarreia e tonteira foram relatados em um paciente que ingeriu 20 g de alopurinol. Houve recuperação após medidas gerais de suporte.

Controle: a absorção maciça de alopurinol pode conduzir a uma considerável inibição da atividade da xantina-oxidase, a qual não produz efeitos indesejáveis a não ser afetar medicação concomitante, especialmente 6-mercaptopurina e/ou azatioprina. A hidratação adequada do paciente para manter ótima diurese facilita a excreção do alopurinol e seus metabólitos. Se for considerada necessária, pode ser utilizada hemodiálise.

ARMAZENAGEM

O produto deve ser conservado em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da umidade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho. Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640 MS - 1.0181.0569



Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira



Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

13

14