

ZYLORIC

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimido

100mg

300mg

Fabricado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zyloric®

Nome genérico: alopurinol

APRESENTAÇÕES

Caixa contendo blísteres com 30 comprimidos de 100mg.

Caixa contendo blísteres com 30 comprimidos de 300mg.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Zyloric®** 100mg contém:

alopurinol.....100mg

Excipientes (lactose, amido, povidona, estearato de magnésio) q.s.p.....1 comprimido

Cada comprimido de **Zyloric®** 300mg contém:

alopurinol.....300mg

Excipientes (lactose, amido, povidona, estearato de magnésio) q.s.p.....1 comprimido

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zyloric® é indicado para redução da formação de urato/ácido úrico nas principais manifestações de depósito dessas duas substâncias – o que ocorre em indivíduos com artrite gotosa, tofos cutâneos e nefrolitíase ou naqueles que apresentam um risco clínico potencial (por exemplo, que estão em tratamento de tumores que podem desencadear nefropatia aguda por ácido úrico).

As principais patologias 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, situações em que ocorrem níveis elevados de uratos espontaneamente ou após tratamento citotóxico;
- certas disfunções enzimáticas que levam a uma superprodução de urato, como as de:
 - hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (que inclui a síndrome Lesch-Nyhan);
 - glicose-6-fosfatase (que inclui a doença de armazenamento de glicogênio);
 - fosforibosilpirofosfato sintetase;
 - fosforibosilpirofosfato amidotransferase;
 - adenina fosforibosil transferase.

Zyloric® é indicado para o controle de cálculos renais de 2,8-diidroxiadenina (2,8-DHA), relacionados com atividade deficiente de adenina fosforibosil transferase.

Zyloric® é indicado para o controle de cálculos renais mistos de oxalato de cálcio recorrentes, na presença de hiperuricosúria, quando tiverem falhado medidas de hidratação, dietéticas e semelhantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Zyloric® reduziu a recorrência de cálculos renais de oxalato de cálcio em 81,2%, em comparação ao placebo (63,4%) (p< 0,001) ⁽¹⁾.

Eficácia Terapêutica

Inibidores da xantina oxidase diminuem o nível sérico de ácido úrico, sendo, portanto drogas hipouricêmicas. O alopurinol é o protótipo dos inibidores da xantina oxidase e tem sido largamente prescrito nos casos de gota e hiperuricemia ⁽²⁾. Sua indicação está relacionada a patologias ou circunstâncias que cursem com níveis séricos elevados de ácido úrico.

Schlesinger N et al, numa revisão de junho de 2009 sobre a terapia da gota, discorre sobre as novas possibilidades terapêuticas, mas enfatiza o alopurinol como uma das pedras fundamentais no tratamento da gota ⁽³⁾. Nesse estudo o alopurinol foi a droga de eleição no tratamento da hiperuricemia e da artrite gotosa crônica, apresentando também excelente tolerabilidade e segurança mesmo em grupos de risco como idosos, pacientes com insuficiência renal e nos tratados com ciclosporina, apenas atentando-se para a redução das doses prescritas ⁽⁴⁾.

Bruce et al num estudo duplo cego randomizado, avaliou a eficácia do alopurinol na prevenção e na recorrência dos cálculos renais de oxalato de cálcio ⁽⁵⁾. Concluíram que o alopurinol pode ter uma atividade protetora em 15 a 20% dos pacientes que apresentem cálculos de oxalato de cálcio e hiperuricosúria isolada, embora não tenha nenhum efeito sobre os pacientes com hipercalcúria.

Numa revisão recente, Jeannie Chao et al (2009) concluíram que o alopurinol tem sido usado em subdoses (<300mg/dia), o que pode explicar alguns fracassos no tratamento da gota ou da hiperuricemia ⁽⁶⁾. A dose pode ser aumentada progressivamente até 800mg/dia, com segurança, buscando alcançar 6mg/dL de ácido úrico sérico. O alopurinol vem sendo usado em doses menores, principalmente pelo medo a reações de hipersensibilidade severa, que além de infrequentes, não são dose dependente.

A Síndrome de Lise Tumoral (TLS) é uma constelação de distúrbios metabólicos observados em tumores com alto turnover. Está associada à alta morbimortalidade. A TLS caracteriza-se pelo aumento na liberação de conteúdos intracelulares (ácido úrico, potássio, fósforo) no compartimento extracelular, que acaba por ultrapassar a capacidade de clearance do organismo. TLS é usualmente causada pela quimioterapia, ainda que possa ocorrer espontaneamente. Uma vez que o ácido úrico, o potássio e fósforo sejam eliminados pelos rins, TLS pode causar hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia evoluindo com insuficiência renal. A patofisiologia da insuficiência renal da TLS é provavelmente multifatorial ⁽⁷⁾, no entanto um sinal cardinal é a hiperuricemia levando a nefropatia pelo ácido úrico. O tratamento adequado da TLS consiste de hidratação venosa generosa, terapia diurética, alcalinização da urina, e inibição da produção de altos níveis de ácido úrico com doses elevadas de alopurinol ⁽⁸⁾.

Suzuki et al fizeram uma revisão (2009), onde são propostas novas indicações terapêuticas para o uso do alopurinol, avaliando um possível papel na síndrome metabólica, na esteatose hepática, na esteatohepatite e na doença cardiovascular, diminuindo o risco de morte por doença cardíaca, além de importante papel como antioxidante ⁽⁹⁾.

Referências bibliográficas

1. Ettinger B et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl Med J*. 1986; 315(22): 1386-1389.
2. Okamoto K. Inhibitors of xanthine oxidase. *Nippon Rinsho*. 2008 Apr; 66(4): 748-753.
3. Schlesinger N, Dalbeth N, Perez-Ruiz F. Gout - what are the treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jun; 10(8): 1319-1328.
4. Fam AG. Managing problem gout. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Jan; 27(1): 93-99.
5. Ettinger B et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *The New England Journal of Medicine*. 1986 Nov, 439 - 442.
6. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Apr; 11(2):135-140.
7. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001 Oct; 38(4 Suppl 10): 4-8
8. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3(8): 438-47
9. Suzuki I et al. Allopurinol, an inhibitor of uric acid synthesis - Can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders? *Drugs Today (Barc)*. 2009 May; 45(5): 363-368

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase.

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

Além da inibição do catabolismo da purina, ocorre a inibição da biossíntese de novo da purina pelo mecanismo de retroalimentação de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase em alguns dos pacientes hiperuricêmicos, mas não em todos.

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 de **Zyloric®**, 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 **Zyloric®** e são muito mais sustentáveis. O tempo médio estimado para início da ação farmacológica do medicamento é de uma a duas semanas (efeito máximo).

Distribuição

A ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível, e por isso não se espera que variações nessa ligação alterem significativamente o clearance. O volume de distribuição aparente do alopurinol é de aproximadamente 1,6L/kg, o que sugere captação relativamente alta pelos tecidos. As concentrações tissulares do 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. Outros metabólitos do alopurinol são o alopurinol-ribosídeo e o oxipurinol-7-ribosídeo.

Eliminação

Aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. Sua eliminação é feita principalmente pela conversão metabólica em oxipurinol pelas xantina e aldeído oxidase, com menos de 10% da droga inalterada excretada na urina.

O alopurinol tem meia-vida plasmática de cerca de 0,5 a 1,5 hora.

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

Dessa forma, a inibição eficaz da xantina oxidase é mantida pelo período de 24 horas com uma única dose diária de **Zyloric®**. Pacientes com função renal normal acumularão o oxipurinol de forma gradual até que seja atingida uma concentração plasmática no estado de equilíbrio. Ao receber 300mg de alopurinol por dia, esses pacientes geralmente apresentarão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5 a 10mg/L.

O oxipurinol é eliminado inalterado na urina, mas, por sofrer reabsorção tubular, tem uma longa meia-vida de eliminação: os valores variam de 13,6 a 29 horas, conforme descrito. A grande discrepância entre esses números pode ser resultado de variações no esquema do estudo e/ou deverem-se ao clearance da creatinina dos 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. Há relatos de que em pacientes com valores de clearance de creatinina entre 10 e 20 mL/min observaram-se concentrações plasmáticas de oxipurinol de cerca de 30 mL/L após tratamento prolongado com 300mg de alopurinol por dia. Essa é, aproximadamente, a concentração que

seria atingida com doses diárias de 600mg em indivíduos com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose de **Zyloric®** em caso de insuficiência renal.

Farmacocinética em pacientes idosos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zyloric® não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao alopurinol ou a qualquer outro componente da fórmula.

Uso na gravidez – categoria C

Não há evidência suficiente da segurança de **Zyloric®** 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na lactação

Relatos indicam que **Zyloric®** é excretado no leite materno, porém não são conhecidos os efeitos dessa excreção para o bebê.

Este medicamento é contraindicado para o uso por mulheres em período de amamentação. Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zyloric® deve ser descontinuado **IMEDIATAMENTE** quando ocorrer rash cutâneo ou outra evidência de hipersensibilidade à droga.

As doses devem ser reduzidas em caso de insuficiência hepática ou renal. Pacientes em tratamento de hipertensão ou insuficiência cardíaca, que usam diuréticos ou inibidores da ECA, podem apresentar 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 de uso de **Zyloric®**. A modificação da dieta e da ingestão de líquidos, com controle da causa subjacente, pode corrigir essa 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 **Zyloric®**, assim como com outros agentes uricosúricos, pode desencadear-se um ataque agudo de artrite gotosa. Dessa 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 dose apropriada, precauções e advertências.

Caso ocorra um ataque agudo de gota em pacientes que usam 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 em que a velocidade de formação de urato é muito aumentada (por exemplo, em doenças malignas e seu tratamento e na 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. Esse risco pode ser minimizado com hidratação adequada para permitir uma diluição ótima na urina.

Cálculos renais de ácido úrico impactados

O tratamento adequado com **Zyloric®** levará à dissolução de grandes cálculos renais de ácido úrico, com a remota possibilidade de impactação no ureter.

Gravidez e lactação - categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas.

Não há evidência suficiente da segurança de **Zyloric®** na gravidez humana, não obstante este medicamento 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 1,4mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite de uma paciente que recebia 300mg/dia de **Zyloric®**. No entanto, não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no lactente.

Capacidade para dirigir e operar máquinas

Este medicamento pode causar sonolência e tonteira e dar sensação de desequilíbrio quando o paciente ficar em pé ou andar. Dessa forma, o paciente que faz tratamento com **Zyloric®** deve ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de qualquer outra atividade perigosa, até que esteja certo de que **Zyloric®** não afeta seu desempenho.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Para o tratamento de pacientes com condições de alta substituição de urato, insuficiência renal e hepática, ver maiores informações sobre a dosagem adequada em **Posologia**.

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

Em pacientes idosos, na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. 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 **Zyloric®**, 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 redobrar a vigilância, a fim de identificar o aumento de efeitos tóxicos.

Salicilatos e agentes uricosúricos

O oxipurinol, principal metabólito do alopurinol, é por si só, terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de modo semelhante ao urato. Por isso, as drogas com atividade uricosúrica, como a probenecida e o salicilato (este em altas doses), podem acelerar a excreção do oxipurinol. Dessa forma pode-se diminuir a atividade terapêutica de **Zyloric®**, mas o significado disso deve ser avaliado em cada caso.

Clorpropamida

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

Anticoagulantes cumarínicos

Há raros casos de aumento do efeito da varfarina ou de outro anticoagulante cumarínico quando esses medicamentos foram administrados concomitantemente com o alopurinol; portanto, todos os pacientes que tomem anticoagulantes devem ser cuidadosamente controlados.

Fenitoína

O alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína, mas a 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 no início da terapia com alopurinol e quando suas doses são aumentadas.

Ampicilina/amoxicilina

Foi relatado um aumento da frequência de rash cutâneo entre os pacientes que usavam ampicilina ou amoxicilina concomitantemente com o alopurinol, em comparação aos que não recebiam as duas primeiras drogas. Não foi estabelecida a causa da associação. No entanto, recomenda-se que seja utilizada, sempre que possível, uma alternativa à ampicilina ou à amoxicilina em pacientes em tratamento com alopurinol.

Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, mecloroetamina

Foi relatado aumento da supressão da medula óssea por ciclofosfamida e outros agentes citotóxicos entre pacientes com doença neoplásica (outras que não a leucemia) que tomavam o alopurinol. Contudo, em um estudo bem controlado de pacientes tratados com ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina 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.

Didanosina

Em voluntários sadios e em pacientes HIV - positivos que recebiam didanosina, a $C_{máx}$ e a ASC (área sob a curva) de didanosina plasmática apresentaram valores aproximadamente dobrados com a administração concomitante de alopurinol (300mg diários), sem afetar a meia-vida terminal. Dessa forma, reduções das doses de didanosina podem ser requeridas quando essa droga é administrada concomitantemente com alopurinol.

Interações com etanol/alimentos

O uso concomitante de álcool pode diminuir a efetividade do alopurinol. Com o uso de suplemento de ferro pode haver aumento da captação de ferro pelo fígado. Altas doses de vitamina C (ácido ascórbico) podem acidificar a urina e aumentar o risco de formação de cálculos renais.

Interações Medicamento-Exame Laboratorial e Não Laboratorial

Desconhece-se que o alopurinol altere a exatidão de exames laboratoriais ou não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade:

Para Zyloric® 100mg prazo de validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

Para Zyloric® 300mg prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.**

Características do produto:

Zyloric® é apresentado na forma de comprimidos circulares brancos, inodoros.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8.POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zyloric® pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral, após a refeição. É bem tolerado, especialmente quando usado depois da ingestão de alimentos.

Mantenha o medicamento na embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

As doses devem ser ajustadas por meio do controle das concentrações séricas de urato/ácido úrico em intervalos adequados. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

Adultos e crianças maiores de 10 anos

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa (100mg/dia) a fim de reduzir os riscos de reações adversas. A dose deve ser aumentada somente se a resposta referente à redução de urato for insatisfatória. Deve-se ter precaução extra se a função renal estiver comprometida.

O seguinte esquema de dosagem deve ser considerado:

- de 100 a 200mg diários em condições leves;
- de 300 a 600mg diários em condições moderadamente graves;
- de 700 a 900mg diários em condições graves.

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

Crianças menores de 10 anos

De 10 a 20mg/kg de peso corporal por dia, até o máximo de 400mg diários. O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e em certas disfunções enzimáticas, como a síndrome de Lesch-Nyhan.

Idosos

Na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal e às situações descritas no item **Advertências**.

Insuficiência renal

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

Se houver disponibilidade de controle das concentrações plasmáticas do oxipurinol, a dose deve ser ajustada para que os níveis plasmáticos dessa substância (principal metabólito do alopurinol) sejam mantidos abaixo de 100µmol/L (15,2mg/L).

O alopurinol e seus metabólitos são removidos por diálise renal. Se for necessária diálise duas a três vezes por semana, deve-se considerar um esquema posológico alternativo de 300 a 400mg de **Zyloric®** imediatamente após cada sessão, sem doses intermediárias.

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 e síndrome de Lesch-Nyhan

É aconselhável corrigir com **Zyloric®** a hiperuricemia e/ou a hiperuricosúria existentes antes de iniciar o tratamento citotóxico. É importante assegurar a hidratação adequada do paciente para que se mantenha ótima diurese e seja obtida a alcalinização da urina, aumentando-se assim a solubilidade de urato/ácido. A dose de **Zyloric®** deve estar na faixa mais baixa das doses recomendadas.

Se a nefropatia por urato ou outra patologia comprometer a função renal, devem-se seguir as recomendações de dose do item **Posologia** (Insuficiência Renal). Dessa forma pode-se reduzir o risco de depósito de xantina e/ou oxipurinol, evitando que a situação clínica se complique (Veja também os itens **Interações medicamentosas** e **Reações adversas**).

Modo de uso

Pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral. Se a dose diária exceder 300mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

Os comprimidos de **Zyloric®** devem ser tomados após as refeições, com um copo de água. A ingestão de bastante líquido é recomendada para permitir a eliminação de uma urina neutra ou ligeiramente alcalina e uma diurese de aproximadamente 2 litros por dia (em adultos).

Duração de tratamento

A dosagem de alopurinol é baseada nas condições clínicas e resposta do paciente ao tratamento. Este medicamento deverá ser usado regularmente para que o paciente possa se beneficiar dos seus efeitos terapêuticos. Para tratamento da gota poderá ser necessário toma-lo por várias semanas até que o efeito desejado seja obtido. Você poderá ter ainda outras crises de gota durante vários meses após ter iniciado o tratamento com este medicamento até que o seu corpo remova o ácido úrico em excesso. O alopurinol não é analgésico. Para alívio da dor produzida pela gota, continue tomando também os seus medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios prescritos nas crises de gota, como orientado por seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Algumas pessoas podem apresentar reações adversas ao fazer uso de **Zyloric®**. Se você sentir algum dos sintomas abaixo enquanto usar este medicamento, pare de ingeri-lo e informe seu médico o mais rápido possível:

A divisão das reações adversas em categorias, por frequência, foi feita por estimativa, uma vez que não estão disponíveis dados adequados para calcular a incidência da maior parte delas. As raras e muito raras foram identificadas por meio da farmacovigilância pós-comercialização. A seguinte classificação de frequência tem sido utilizada: muito comum ($\geq 1/10$ - $>10\%$), comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$ - $>1\%$ e $<10\%$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$ - $.0,1\%$ e $<1\%$), rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$ - $>0,01\%$ e $<0,1\%$) e muito rara ($<1/10.000$ - $<0,01\%$).

São raras as reações adversas a **Zyloric®** na população global tratada com este medicamento, além de terem, na maioria dos casos, pouca importância. A incidência é mais alta na presença de disfunção renal e/ou hepática.

Reações comuns ($>1\%$ e $<10\%$ - $1/100$ e $1/10$) - rash (o risco aumenta pela utilização de ampicilina ou amoxicilina), náuseas, vômitos, insuficiência ou disfunção renal. As reações de pele são as mais comuns e podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, às vezes escamosas, às vezes purpúricas e raramente esfoliativas. **Zyloric®** deve ser descontinuado IMEDIATAMENTE caso ocorram essas reações. Após a recuperação da reação leve, **Zyloric®** pode ser novamente administrado, em doses mais baixas (por exemplo, de 50mg/dia), aumentadas gradualmente. Caso o rash cutâneo ocorra novamente, **Zyloric®** deve ser PERMANENTEMENTE suspenso, pois podem acontecer reações de hipersensibilidade mais graves. Relatos posteriores sugerem que as náuseas e

vômitos parecem não serem tão graves e poderem ser evitados quando se administra **Zyloric®** após as refeições.

Reações incomuns (>0,1% e <1% - >1/1.000 e <1.000) - reações de hipersensibilidade e aumento assintomático nos testes de função hepática.

Reações raras (0,01% e <0,1% - >1/10.000 e <1.000) - hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa). Foi relatada disfunção hepática sem evidências de hipersensibilidade generalizada.

Reações muito raras (<0,01% - <1/10.000) - furunculose, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia. Foram recebidos relatos muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica, especialmente em indivíduos com função renal e/ou hepática comprometida, o que reforça a necessidade de cuidados especiais nestes grupos de pacientes. Linfadenopatia angioimunoblástica. Reações graves de hipersensibilidade, podem se relacionar ao uso da droga como reações de pele esfoliativas, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia, incluindo também Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, que ocorrem raramente. A vasculite e a resposta tissular podem estar associadas ao uso da droga, e podem se manifestar de diversas maneiras tais como hepatite, disfunção renal e, muito raramente, convulsão. Muito raramente foram reportados choques anafiláticos agudos. Essas reações podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, caso em que **Zyloric®** deve ser suspenso IMEDIATA E PERMANENTEMENTE.

Os corticosteroides podem ser benéficos para superar manifestações de hipersensibilidade cutânea. Quando ocorreram reações de hipersensibilidade generalizada, estavam presentes disfunções renais e/ou hepáticas, especialmente nos casos em que o desfecho foi fatal.

Linfadenopatia angioimunoblástica foi descrita muito raramente após biópsia de linfadenopatia generalizada. Parece ser reversível com a suspensão do **Zyloric®**.

Diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, hematêmese recorrente, esteatorreia, estomatite e alterações dos hábitos intestinais. Depressão, coma, paralisia, ataxia, neuropatia, parestesia, sonolência, dor de cabeça, alteração do paladar, catarata, distúrbios visuais, alterações maculares, vertigem, angina e bradicardia. Angioedema, erupções crônicas, alopecia, descoloração dos cabelos.

Tem sido reportada a ocorrência de angioedema, com ou sem sinais e sintomas de hipersensibilidade generalizada ao alopurinol.

Hematúria, uremia, infertilidade masculina, disfunção erétil, ginecomastia, edema, mal-estar generalizado, astenia, febre.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS



Registro MS nº 1.3764.0022

Farm. Resp.: Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198

Fabricado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro/RJ

Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**
Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES
CNPJ: 02.433.631/0001-20
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ZY_BU_PS.01.14

ZYLORIC

Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda

Comprimido

100mg

300mg

Fabricado por: Aspen Port Elizabeth (PTY) Ltd

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Zyloric®

Nome genérico: alopurinol

APRESENTAÇÕES

Caixa contendo blísteres com 30 comprimidos de 100mg.

Caixa contendo blísteres com 30 comprimidos de 300mg.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de **Zyloric®** 100mg contém:

alopurinol.....100mg

Excipientes (lactose, amido, povidona, estearato de magnésio) q.s.p.....1 comprimido

Cada comprimido de **Zyloric®** 300mg contém:

alopurinol.....300mg

Excipientes (lactose, amido, povidona, estearato de magnésio) q.s.p.....1 comprimido

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Zyloric® é indicado para redução da formação de urato/ácido úrico nas principais manifestações de depósito dessas duas substâncias – o que ocorre em indivíduos com artrite gotosa, tofos cutâneos e nefrolitíase ou naqueles que apresentam um risco clínico potencial (por exemplo, que estão em tratamento de tumores que podem desencadear nefropatia aguda por ácido úrico).

As principais patologias 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, situações em que ocorrem níveis elevados de uratos espontaneamente ou após tratamento citotóxico;
- certas disfunções enzimáticas que levam a uma superprodução de urato, como as de:
 - hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (que inclui a síndrome Lesch-Nyhan);
 - glicose-6-fosfatase (que inclui a doença de armazenamento de glicogênio);
 - fosforibosilpirofosfato sintetase;
 - fosforibosilpirofosfato amidotransferase;
 - adenina fosforibosil transferase.

Zyloric® é indicado para o controle de cálculos renais de 2,8-diidroxiadenina (2,8-DHA), relacionados com atividade deficiente de adenina fosforibosil transferase.

Zyloric® é indicado para o controle de cálculos renais mistos de oxalato de cálcio recorrentes, na presença de hiperuricosúria, quando tiverem falhado medidas de hidratação, dietéticas e semelhantes.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Zyloric® reduziu a recorrência de cálculos renais de oxalato de cálcio em 81,2%, em comparação ao placebo (63,4%) (p< 0,001) ⁽¹⁾.

Eficácia Terapêutica

Inibidores da xantina oxidase reduzem o nível sérico de ácido úrico, sendo, portanto drogas hipouricêmicas. O alopurinol é o protótipo dos inibidores da xantina oxidase e tem sido largamente prescrito nos casos de gota e hiperuricemia ⁽²⁾. Sua indicação está relacionada a patologias ou circunstâncias que cursam com níveis séricos elevados de ácido úrico.

Schlesinger N et al, numa revisão de junho de 2009 sobre a terapia da gota, discorre sobre as novas possibilidades terapêuticas, mas enfatiza o alopurinol como uma das pedras fundamentais no tratamento da gota ⁽³⁾. Nesse estudo o alopurinol foi a droga de eleição no tratamento da hiperuricemia e da artrite gotosa crônica, apresentando também excelente tolerabilidade e segurança mesmo em grupos de risco como idosos, pacientes com insuficiência renal e nos tratados com ciclosporina, apenas atentando-se para a redução das doses prescritas ⁽⁴⁾.

Bruce et al num estudo duplo cego randomizado, avaliou a eficácia do alopurinol na prevenção e na recorrência dos cálculos renais de oxalato de cálcio ⁽⁵⁾. Concluíram que o alopurinol pode ter uma atividade protetora em 15 a 20% dos pacientes que apresentem cálculos de oxalato de cálcio e hiperuricosúria isolada, embora não tenha nenhum efeito sobre os pacientes com hipercalcúria.

Numa revisão recente, Jeannie Chao et al (2009) concluíram que o alopurinol tem sido usado em subdoses (<300mg/dia), o que pode explicar alguns fracassos no tratamento da gota ou da hiperuricemia ⁽⁶⁾. A dose pode ser aumentada progressivamente até 800mg/dia, com segurança, buscando alcançar 6mg/dL de ácido úrico sérico. O alopurinol vem sendo usado em doses menores, principalmente pelo medo a reações de hipersensibilidade severa, que além de infrequentes, não são dose dependente.

A Síndrome de Lise Tumoral (TLS) é uma constelação de distúrbios metabólicos observados em tumores com alto turnover. Está associada à alta morbimortalidade. A TLS caracteriza-se pelo aumento na liberação de conteúdos intracelulares (ácido úrico, potássio, fósforo) no compartimento extracelular, que acaba por ultrapassar a capacidade de clearance do organismo. TLS é usualmente causada pela quimioterapia, ainda que possa ocorrer espontaneamente. Uma vez que o ácido úrico, o potássio e fósforo sejam eliminados pelos rins, TLS pode causar hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia evoluindo com insuficiência renal. A patofisiologia da insuficiência renal da TLS é provavelmente multifatorial ⁽⁷⁾, no entanto um sinal cardinal é a hiperuricemia levando a nefropatia pelo ácido úrico. O tratamento adequado da TLS consiste de hidratação venosa generosa, terapia diurética, alcalinização da urina, e inibição da produção de altos níveis de ácido úrico com doses elevadas de alopurinol ⁽⁸⁾.

Suzuki et al fizeram uma revisão (2009), onde são propostas novas indicações terapêuticas para o uso do alopurinol, avaliando um possível papel na síndrome metabólica, na esteatose hepática, na esteatohepatite e na doença cardiovascular, diminuindo o risco de morte por doença cardíaca, além de importante papel como antioxidante ⁽⁹⁾.

Referências bibliográficas

1. Ettinger B et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *N Engl Med J*. 1986; 315(22): 1386-1389.
2. Okamoto K. Inhibitors of xanthine oxidase. *Nippon Rinsho*. 2008 Apr; 66(4): 748-753.
3. Schlesinger N, Dalbeth N, Perez-Ruiz F. Gout - what are the treatment options. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jun; 10(8): 1319-1328.
4. Fam AG. Managing problem gout. *Ann Acad Med Singapore*. 1998 Jan; 27(1): 93-99.
5. Ettinger B et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. *The New England Journal of Medicine*. 1986 Nov, 439 - 442.
6. Chao J, Terkeltaub R. A critical reappraisal of allopurinol dosing, safety, and efficacy for hyperuricemia in gout. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Apr; 11(2):135-140.
7. Jeha S. Tumor lysis syndrome. *Semin Hematol*. 2001 Oct; 38(4 Suppl 10): 4-8
8. Rampello E, Fricia T, Malaguarnera M. The management of tumor lysis syndrome. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006 Aug; 3(8): 438-47
9. Suzuki I et al. Allopurinol, an inhibitor of uric acid synthesis - Can it be used for the treatment of metabolic syndrome and related disorders? *Drugs Today (Barc)*. 2009 May; 45(5): 363-368

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase.

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

Além da inibição do catabolismo da purina, ocorre a inibição da biossíntese de novo da purina pelo mecanismo de retroalimentação de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase em alguns dos pacientes hiperuricêmicos, mas não em todos.

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 de **Zyloric®**, 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 **Zyloric®** e são muito mais sustentáveis. O tempo médio estimado para início da ação farmacológica do medicamento é de uma a duas semanas (efeito máximo).

Distribuição

A ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível, e por isso não se espera que variações nessa ligação alterem significativamente o clearance. O volume de distribuição aparente do alopurinol é de aproximadamente 1,6L/kg, o que sugere captação relativamente alta pelos tecidos. As concentrações tissulares do 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. Outros metabólitos do alopurinol são o alopurinol-ribosídeo e o oxipurinol-7-ribosídeo.

Eliminação

Aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. Sua eliminação é feita principalmente pela conversão metabólica em oxipurinol pelas xantina e aldeído oxidase, com menos de 10% da droga inalterada excretada na urina.

O alopurinol tem meia-vida plasmática de cerca de 0,5 a 1,5 hora.

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

Dessa forma, a inibição eficaz da xantina oxidase é mantida pelo período de 24 horas com uma única dose diária de **Zyloric®**. Pacientes com função renal normal acumularão o oxipurinol de forma gradual até que seja atingida uma concentração plasmática no estado de equilíbrio. Ao receber 300mg de alopurinol por dia, esses pacientes geralmente apresentarão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5 a 10mg/L.

O oxipurinol é eliminado inalterado na urina, mas, por sofrer reabsorção tubular, tem uma longa meia-vida de eliminação: os valores variam de 13,6 a 29 horas, conforme descrito. A grande discrepância entre esses números pode ser resultado de variações no esquema do estudo e/ou deverem-se ao clearance da creatinina dos 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. Há relatos de que em pacientes com valores de clearance de creatinina entre 10 e 20 mL/min observaram-se concentrações plasmáticas de oxipurinol de cerca de 30 mL/L após tratamento prolongado com 300mg de alopurinol por dia. Essa é, aproximadamente, a concentração que

seria atingida com doses diárias de 600mg em indivíduos com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose de **Zyloric®** em caso de insuficiência renal.

Farmacocinética em pacientes idosos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Zyloric® não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao alopurinol ou a qualquer outro componente da fórmula.

Uso na gravidez – categoria C

Não há evidência suficiente da segurança de **Zyloric®** 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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso na lactação

Relatos indicam que **Zyloric®** é excretado no leite materno, porém não são conhecidos os efeitos dessa excreção para o bebê.

Este medicamento é contraindicado para o uso por mulheres em período de amamentação. Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas ou que estejam amamentando.

Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para menores de 10 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Zyloric® deve ser descontinuado **IMEDIATAMENTE** quando ocorrer rash cutâneo ou outra evidência de hipersensibilidade à droga.

As doses devem ser reduzidas em caso de insuficiência hepática ou renal. Pacientes em tratamento de hipertensão ou insuficiência cardíaca, que usam diuréticos ou inibidores da ECA, podem apresentar 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 de uso de **Zyloric®**. A modificação da dieta e da ingestão de líquidos, com controle da causa subjacente, pode corrigir essa 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 **Zyloric®**, assim como com outros agentes uricosúricos, pode desencadear-se um ataque agudo de artrite gotosa. Dessa 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 dose apropriada, precauções e advertências.

Caso ocorra um ataque agudo de gota em pacientes que usam 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 em que a velocidade de formação de urato é muito aumentada (por exemplo, em doenças malignas e seu tratamento e na 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. Esse risco pode ser minimizado com hidratação adequada para permitir uma diluição ótima na urina.

Cálculos renais de ácido úrico impactados

O tratamento adequado com **Zyloric®** levará à dissolução de grandes cálculos renais de ácido úrico, com a remota possibilidade de impactação no ureter.

Gravidez e lactação - categoria de risco C.

Este medicamento não deve ser usado sem orientação médica por mulheres grávidas.

Não há evidência suficiente da segurança de **Zyloric®** na gravidez humana, não obstante este medicamento 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 1,4mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite de uma paciente que recebia 300mg/dia de **Zyloric®**. No entanto, não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no lactente.

Capacidade para dirigir e operar máquinas

Este medicamento pode causar sonolência e tonteira e dar sensação de desequilíbrio quando o paciente ficar em pé ou andar. Dessa forma, o paciente que faz tratamento com **Zyloric®** deve ter cuidado ao dirigir veículos, operar máquinas ou participar de qualquer outra atividade perigosa, até que esteja certo de que **Zyloric®** não afeta seu desempenho.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Para o tratamento de pacientes com condições de alta substituição de urato, insuficiência renal e hepática, ver maiores informações sobre a dosagem adequada em **Posologia**.

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

Em pacientes idosos, na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal.

Este medicamento contém LACTOSE.

6. 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 **Zyloric®**, 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 redobrar a vigilância, a fim de identificar o aumento de efeitos tóxicos.

Salicilatos e agentes uricosúricos

O oxipurinol, principal metabólito do alopurinol, é por si só, terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de modo semelhante ao urato. Por isso, as drogas com atividade uricosúrica, como a probenecida e o salicilato (este em altas doses), podem acelerar a excreção do oxipurinol. Dessa forma pode-se diminuir a atividade terapêutica de **Zyloric®**, mas o significado disso deve ser avaliado em cada caso.

Clorpropamida

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

Anticoagulantes cumarínicos

Há raros casos de aumento do efeito da varfarina ou de outro anticoagulante cumarínico quando esses medicamentos foram administrados concomitantemente com o alopurinol; portanto, todos os pacientes que tomem anticoagulantes devem ser cuidadosamente controlados.

Fenitoína

O alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína, mas a 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 no início da terapia com alopurinol e quando suas doses são aumentadas.

Ampicilina/amoxicilina

Foi relatado um aumento da frequência de rash cutâneo entre os pacientes que usavam ampicilina ou amoxicilina concomitantemente com o alopurinol, em comparação aos que não recebiam as duas primeiras drogas. Não foi estabelecida a causa da associação. No entanto, recomenda-se que seja utilizada, sempre que possível, uma alternativa à ampicilina ou à amoxicilina em pacientes em tratamento com alopurinol.

Ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, mecloroetamina

Foi relatado aumento da supressão da medula óssea por ciclofosfamida e outros agentes citotóxicos entre pacientes com doença neoplásica (outras que não a leucemia) que tomavam o alopurinol. Contudo, em um estudo bem controlado de pacientes tratados com ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina 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.

Didanosina

Em voluntários sadios e em pacientes HIV - positivos que recebiam didanosina, a $C_{máx}$ e a ASC (área sob a curva) de didanosina plasmática apresentaram valores aproximadamente dobrados com a administração concomitante de alopurinol (300mg diários), sem afetar a meia-vida terminal. Dessa forma, reduções das doses de didanosina podem ser requeridas quando essa droga é administrada concomitantemente com alopurinol.

Interações com etanol/alimentos

O uso concomitante de álcool pode diminuir a efetividade do alopurinol. Com o uso de suplemento de ferro pode haver aumento da captação de ferro pelo fígado. Altas doses de vitamina C (ácido ascórbico) podem acidificar a urina e aumentar o risco de formação de cálculos renais.

Interações Medicamento-Exame Laboratorial e Não Laboratorial

Desconhece-se que o alopurinol altere a exatidão de exames laboratoriais ou não laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade:

Para **Zyloric®** 100mg prazo de validade de 60 meses a partir da data de fabricação.

Para **Zyloric®** 300mg prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Guarde-o em sua embalagem original.

Características do produto:

Zyloric® é apresentado na forma de comprimidos circulares brancos, inodoros.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8.POSOLOGIA E MODO DE USAR

Zyloric® pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral, após a refeição. É bem tolerado, especialmente quando usado depois da ingestão de alimentos.

Mantenha o medicamento na embalagem original.

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

As doses devem ser ajustadas por meio do controle das concentrações séricas de urato/ácido úrico em intervalos adequados. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

Adultos e crianças maiores de 10 anos

Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose baixa (100mg/dia) a fim de reduzir os riscos de reações adversas. A dose deve ser aumentada somente se a resposta referente à redução de urato for insatisfatória. Deve-se ter precaução extra se a função renal estiver comprometida.

O seguinte esquema de dosagem deve ser considerado:

- de 100 a 200mg diários em condições leves;
- de 300 a 600mg diários em condições moderadamente graves;
- de 700 a 900mg diários em condições graves.

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

Crianças menores de 10 anos

De 10 a 20mg/kg de peso corporal por dia, até o máximo de 400mg diários. O uso em crianças é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente leucemia) e em certas disfunções enzimáticas, como a síndrome de Lesch-Nyhan.

Idosos

Na ausência de dados específicos, deve-se usar a menor dose que produza redução satisfatória de urato. Deve-se dispensar especial atenção aos casos de disfunção renal e às situações descritas no item **Advertências**.

Insuficiência renal

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

Se houver disponibilidade de controle das concentrações plasmáticas do oxipurinol, a dose deve ser ajustada para que os níveis plasmáticos dessa substância (principal metabólito do alopurinol) sejam mantidos abaixo de 100µmol/L (15,2mg/L).

O alopurinol e seus metabólitos são removidos por diálise renal. Se for necessária diálise duas a três vezes por semana, deve-se considerar um esquema posológico alternativo de 300 a 400mg de **Zyloric®** imediatamente após cada sessão, sem doses intermediárias.

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 e síndrome de Lesch-Nyhan

É aconselhável corrigir com **Zyloric®** a hiperuricemia e/ou a hiperuricosúria existentes antes de iniciar o tratamento citotóxico. É importante assegurar a hidratação adequada do paciente para que se mantenha ótima diurese e seja obtida a alcalinização da urina, aumentando-se assim a solubilidade de urato/ácido. A dose de **Zyloric®** deve estar na faixa mais baixa das doses recomendadas.

Se a nefropatia por urato ou outra patologia comprometer a função renal, devem-se seguir as recomendações de dose do item **Posologia** (Insuficiência Renal). Dessa forma pode-se reduzir o risco de depósito de xantina e/ou oxipurinol, evitando que a situação clínica se complique (Veja também os itens **Interações medicamentosas** e **Reações adversas**).

Modo de uso

Pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral. Se a dose diária exceder 300mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

Os comprimidos de **Zyloric®** devem ser tomados após as refeições, com um copo de água. A ingestão de bastante líquido é recomendada para permitir a eliminação de uma urina neutra ou ligeiramente alcalina e uma diurese de aproximadamente 2 litros por dia (em adultos).

Duração de tratamento

A dosagem de alopurinol é baseada nas condições clínicas e resposta do paciente ao tratamento. Este medicamento deverá ser usado regularmente para que o paciente possa se beneficiar dos seus efeitos terapêuticos. Para tratamento da gota poderá ser necessário toma-lo por várias semanas até que o efeito desejado seja obtido. Você poderá ter ainda outras crises de gota durante vários meses após ter iniciado o tratamento com este medicamento até que o seu corpo remova o ácido úrico em excesso. O alopurinol não é analgésico. Para alívio da dor produzida pela gota, continue tomando também os seus medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios prescritos nas crises de gota, como orientado por seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Algumas pessoas podem apresentar reações adversas ao fazer uso de **Zyloric®**. Se você sentir algum dos sintomas abaixo enquanto usar este medicamento, pare de ingeri-lo e informe seu médico o mais rápido possível:

A divisão das reações adversas em categorias, por frequência, foi feita por estimativa, uma vez que não estão disponíveis dados adequados para calcular a incidência da maior parte delas. As raras e muito raras foram identificadas por meio da farmacovigilância pós-comercialização. A seguinte classificação de frequência tem sido utilizada: muito comum ($\geq 1/10$ - $>10\%$), comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$ - $>1\%$ e $<10\%$), incomum ($\geq 1/1.000$ e $<1/100$ - $.0,1\%$ e $<1\%$), rara ($\geq 1/10.000$ e $<1/1.000$ - $>0,01\%$ e $<0,1\%$) e muito rara ($<1/10.000$ - $<0,01\%$).

São raras as reações adversas a **Zyloric®** na população global tratada com este medicamento, além de terem, na maioria dos casos, pouca importância. A incidência é mais alta na presença de disfunção renal e/ou hepática.

Reações comuns ($>1\%$ e $<10\%$ - $1/100$ e $1/10$) - rash (o risco aumenta pela utilização de ampicilina ou amoxicilina), náuseas, vômitos, insuficiência ou disfunção renal. As reações de pele são as mais comuns e podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, às vezes escamosas, às vezes purpúricas e raramente esfoliativas. **Zyloric®** deve ser descontinuado **IMEDIATAMENTE** caso ocorram essas reações. Após a recuperação da reação leve, **Zyloric®** pode ser novamente administrado, em doses mais baixas (por exemplo, de 50mg/dia), aumentadas gradualmente. Caso o rash cutâneo ocorra novamente, **Zyloric®** deve ser **PERMANENTEMENTE** suspenso, pois podem acontecer reações de hipersensibilidade mais graves. Relatos posteriores sugerem que as náuseas e

vômitos parecem não serem tão graves e poderem ser evitados quando se administra **Zyloric®** após as refeições.

Reações incomuns (>0,1% e <1% - >1/1.000 e <1.000) - reações de hipersensibilidade e aumento assintomático nos testes de função hepática.

Reações raras (0,01% e <0,1% - >1/10.000 e <1.000) - hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa). Foi relatada disfunção hepática sem evidências de hipersensibilidade generalizada.

Reações muito raras (<0,01% - <1/10.000) - furunculose, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia. Foram recebidos relatos muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica, especialmente em indivíduos com função renal e/ou hepática comprometida, o que reforça a necessidade de cuidados especiais nestes grupos de pacientes. Linfadenopatia angioimunoblástica. Reações graves de hipersensibilidade, podem se relacionar ao uso da droga como reações de pele esfoliativas, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia, incluindo também Síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, que ocorrem raramente. A vasculite e a resposta tissular podem estar associadas ao uso da droga, e podem se manifestar de diversas maneiras tais como hepatite, disfunção renal e, muito raramente, convulsão. Muito raramente foram reportados choques anafiláticos agudos. Essas reações podem ocorrer a qualquer tempo durante o tratamento, caso em que **Zyloric®** deve ser suspenso IMEDIATA E PERMANENTEMENTE.

Os corticosteroides podem ser benéficos para superar manifestações de hipersensibilidade cutânea. Quando ocorreram reações de hipersensibilidade generalizada, estavam presentes disfunções renais e/ou hepáticas, especialmente nos casos em que o desfecho foi fatal.

Linfadenopatia angioimunoblástica foi descrita muito raramente após biópsia de linfadenopatia generalizada. Parece ser reversível com a suspensão do **Zyloric®**.

Diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensão, hematêmese recorrente, esteatorreia, estomatite e alterações dos hábitos intestinais. Depressão, coma, paralisia, ataxia, neuropatia, parestesia, sonolência, dor de cabeça, alteração do paladar, catarata, distúrbios visuais, alterações maculares, vertigem, angina e bradicardia. Angioedema, erupções crônicas, alopecia, descoloração dos cabelos.

Tem sido reportada a ocorrência de angioedema, com ou sem sinais e sintomas de hipersensibilidade generalizada ao alopurinol.

Hematúria, uremia, infertilidade masculina, disfunção erétil, ginecomastia, edema, mal-estar generalizado, astenia, febre.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações.

III – DIZERES LEGAIS



Registro MS nº 1.3764.0022

Farm. Resp.: Juliana Aguirre M. Pinto

CRF-ES nº 3198

Fabricado por: Aspen Port Elizabeth (PTY) Ltd, Cnr Fairclough and Gibaud Roads, Korsten,
Port Elizabeth 5201, África do Sul

Registrado por: **Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda.**
Avenida Acesso Rodoviário, Módulo 01, Quadra 09, TIMS – Serra/ES
CNPJ: 02.433.631/0001-20
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



ZY_BU_PS.01.14

ZYLORIC
HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO

Número do expediente	Nome do assunto	Data da notificação/ petição	Data de aprovação da petição	Itens alterados
Será gerada no momento do peticionamento.	NOVO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	01/10/2014	01/10/2014	Dizeres Legais: Alteração do local de fabricação Onde se lia: Fabricado por: GlaxoSmithKline Brasil Ltda Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro/RJ. Leia-se: Fabricado por: Aspen Port Elizabeth (PTY) Ltd, Cnr Fairclough and Gibaud Roads, Korsten, Port Elizabeth 5201, África do Sul.