

Zyloric® alopurinol



LEIA ESTA BULA ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO

I) Identificação do medicamento

Formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações comercializadas

Comprimidos com 100 ou 300 mg de alopurinol e apresentados em caixas com 30 unidades.

Composição

Cada comprimido de Zyloric® 100 mg contém:

alopurinol	100 mg
Excipientes (lactose, amido, polivinilpirrolidona, estearato de magnésio) q.s.p.	1 comprimido

Cada comprimido de Zyloric® 300 mg contém:

alopurinol	300 mg
Excipientes (lactose, amido, polivinilpirrolidona, estearato de magnésio) q.s.p.	1 comprimido

Uso pediátrico e adulto

USO ORAL

II) Informações ao paciente

1. Como este medicamento funciona?

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

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

2. 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, entre elas pedras nos rins e certos tipos de doença renal.

3. Riscos do medicamento

Contra-indicações

Este produto é contra-indicado caso você tenha apresentado reações de hipersensibilidade ao alopurinol ou a qualquer um dos componentes da formulação.

Advertências/Precauções

Zyloric® 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 ou renal ou se está em tratamento para hipertensão (pressão alta) ou insuficiência cardíaca, informe seu médico antes de fazer uso deste medicamento.

O tratamento com Zyloric® 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 que tomam o alopurinol, o tratamento deve ser mantido com a mesma dose e o ataque agudo deve ser tratado com um agente antiinflamatório adequado.

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 o aumento da concentração de algumas substâncias na urina, por exemplo a xantina).

Gravidez e lactação

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.

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

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 está em 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.

Principais interações com medicamentos, alimentos e testes laboratoriais

Se você faz uso de alguma das medicações relacionadas abaixo, consulte seu médico antes de fazer uso de Zyloric® (se você não tem certeza a respeito de quais medicamentos tem usado, consulte seu médico):

mercaptopurina;

azatioprina;

teofilina;

ampicilina/amoxicilina;

ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloroetamina;

Modelo de texto de bula **Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg**

ciclosporina;

vidarabina (adenina arabinosídeo);

salicilatos e agentes uricosúricos;

clorpropamida;

anticoagulantes cumarínicos;

didanosina;

fenitoína.

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.

Não há contra-indicação relativa a faixas etárias.

Informe seu médico do aparecimento de reações indesejáveis.

Informe seu médico se você faz uso de outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico, pode ser perigoso para sua saúde.

4. Como devo usar este medicamento?

Aspecto Físico/Características Organolépticas

Zyloric® é apresentado na 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 referente à redução de urato for insatisfatória. Deve-se ter precaução extra se a função renal estiver comprometida.

O seguinte esquema de dosagem pode ser recomendado:

de 100 a 200 mg diários em condições leves;

de 300 a 600 mg diários em condições moderadamente graves;

de 700 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 por dia deve ser usada.

Crianças com menos de 15 anos

De 10 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, até o máximo de 400 mg 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.

Modelo de texto de bula **Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg**

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 poderá lhe prescrever menos do que 100 mg por dia ou receitar doses únicas de 100 mg em intervalos maiores que um dia.

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

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 e às situações descritas no item *Advertências*.

Modo de uso

Pode ser tomado uma vez ao dia, por via oral, após uma 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 de 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.

5. Quais os males que este medicamento pode causar?

Algumas pessoas podem apresentar reações adversas ao fazer uso de Zyloric®. Se você sentir algum dos sintomas abaixo enquanto usar este medicamento, pare de ingerir os comprimidos 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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

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.

Infecções e infestações

Muito rara: *furunculose*.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito raros: 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.

Distúrbios do sistema imune

Incomuns: reações de hipersensibilidade.

GDS 14/IP102
07/12/2005

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

Muito raros: linfadenopatia angioimunoblástica

Reações graves de hipersensibilidade, como as reações de pele associadas com esfoliação, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia, incluídas a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, ocorrem raramente (veja adiante o subitem "Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo"). Vasculite e resposta tissular associadas podem se manifestar de vários modos, inclusive hepatite, disfunção renal e, muito raramente, convulsão. Muito raramente foram reportados choques anafiláticos agudos. Essas reações podem ocorrer a qualquer tempo do tratamento, caso em que Zyloric® deve ser suspenso IMEDIATA E PERMANENTEMENTE.

Os corticosteróides 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®.

Distúrbios do metabolismo e de nutrição

Muito raros: diabetes mellitus, hiperlipidemia.

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: depressão.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito raros: coma, paralisia, ataxia, neuropatia, parestesia, sonolência, dor de cabeça, alteração do paladar.

Distúrbios oculares

Muito raros: catarata, distúrbios visuais, alterações maculares.

Distúrbios de ouvido e labirinto

Muito raro: vertigem.

Distúrbios cardíacos

Muito raros: angina, bradicardia.

Distúrbios vasculares

Muito raro: hipertensão.

Distúrbios gastrintestinais

Incomuns: vômito, náusea.

Muito raros: hematêmese recorrente, esteatorréia, estomatite, alterações dos hábitos intestinais.

Em estudos clínicos iniciais foram observados náuseas e vômitos. Relatos posteriores sugerem que estas reações não são graves e podem ser evitadas quando se administra Zyloric® após as refeições.

Distúrbios hepatobiliares

Incomuns: aumento assintomático nos testes de função hepática.

Raro: hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa)

Foi relatada disfunção hepática sem evidências de hipersensibilidade generalizada.

GDS 14/IP102
07/12/2005

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: *rash*.

Muito raros: angioedema, erupções fixas da droga, alopecia, descoloração dos cabelos.

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 50 mg/dia), aumentadas gradualmente. Caso o rash cutâneo ocorra novamente, Zyloric® deve ser PERMANENTEMENTE suspenso, pois podem acontecer reações de hipersensibilidade mais graves (veja, mais acima, o subitem "Distúrbios do sistema imune").

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

Distúrbios renais e urinários

Muito raros: hematúria, uremia.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Muito raros: infertilidade masculina, disfunção erétil, ginecomastia.

Distúrbios gerais

Muito raros: edema, mal-estar generalizado, astenia, febre.

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

6. O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma vez só?

Relataram-se sinais e sintomas como enjôo, vômito, diarreia e tonteira em um paciente que ingeriu 20 g de alopurinol.

Em caso de ingestão acidental de grande quantidade deste medicamento, procure orientação médica imediatamente.

7. Onde e como devo guardar este medicamento?

Mantenha o medicamento na embalagem original, protegido da umidade e em temperatura abaixo de 25°C.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

III) Informações técnicas aos profissionais de saúde

1. 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.

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

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.

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 1,6 L/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 por xantina oxidase 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 300 mg de alopurinol por dia, esses pacientes 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 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 dever-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 mg/L após tratamento prolongado com 300 mg de alopurinol por dia. Essa é, aproximadamente, a concentração que seria atingida com doses diárias de 600 mg em indivíduos com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose de Zyloric® em caso de insuficiência da função renal.

Farmacocinética em pacientes idosos

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

2. Resultados de eficácia

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

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

ETTINGER, B et al. Randomized trial of allopurinol in the prevention of calcium oxalate calculi. N Engl Med 1986; 315 (22): 1386-1389.

3. 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 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, 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.

4. Contra-indicações

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

5. Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

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

Mantenha o medicamento na embalagem original, protegido da umidade e em temperatura abaixo de 25°C.

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

6. Posologia

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

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 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 200 mg diários em condições leves;
- de 300 a 600 mg diários em condições moderadamente graves;
- de 700 a 900 mg 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 15 anos

De 10 a 20 mg/kg de peso corporal por dia, até o máximo de 400 mg 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 da droga 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 100 mg/dia ou doses únicas de 100 mg 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 droga sejam mantidos abaixo de 100 µmol/L (15,2 mg/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 400 mg 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.

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

Se a nefropatia por urato ou outra patologia comprometer a função renal, deve-se seguir as recomendações de dose do item **Doses na 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*).

7. Advertências

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 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 antiinflamatório 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 antiinflamatório 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 B de risco na gravidez

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 1,4 mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite de uma paciente que recebia 300 mg/dia de Zyloric®. No entanto, não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no lactente.

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

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.

8. 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 e às situações descritas no item *Advertências*.

9. Interações medicamentosas

mercaptopurina e azatioprina

A azatioprina é metabolizada para mercaptopurina, a qual é inativada pela ação da xantina-oxidase. Quando a 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.

Modelo de texto de bula

Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

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, procarbazona, 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, 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.

didanosina

Em voluntários sadios e em pacientes HIV-positivos que recebiam didanosina, a C_{max} e a ASC (área sob a curva) de didanosina plasmática apresentaram valores aproximadamente dobrados com a administração concomitante de alopurinol (300 mg 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.

10. Reações adversas a medicamentos

Não existem documentações clínicas mais recentes que possam ser usadas como suporte para determinar a frequência das reações adversas relacionadas ao uso de Zyloric®. Essas reações podem variar em incidência, dependendo da dose administrada e também do uso concomitante com outros agentes terapêuticos.

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 ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100, < 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e muito rara ($< 1/10.000$).

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.

Infecções e infestações

Muito rara: *furunculose*.

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático

Muito raros: 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.

Distúrbios do sistema imune

Incomuns: reações de hipersensibilidade.

Muito raros: linfadenopatia angioimunoblástica

Reações graves de hipersensibilidade, como as reações de pele associadas com esfoliação, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia, incluídas a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica, ocorrem raramente (veja adiante o subitem "Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo"). Vasculite e resposta tissular associadas podem se manifestar de vários modos, inclusive hepatite, disfunção renal e, muito raramente, convulsão. Muito raramente foram reportados choques

Modelo de texto de bula **Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg**

anafiláticos agudos. Essas reações podem ocorrer a qualquer tempo do tratamento, caso em que Zyloric® deve ser suspenso IMEDIATA E PERMANENTEMENTE.

Os corticosteróides 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®.

Distúrbios do metabolismo e de nutrição

Muito raros: diabetes mellitus, hiperlipidemia.

Distúrbios psiquiátricos

Muito raro: depressão.

Distúrbios do sistema nervoso

Muito raros: coma, paralisia, ataxia, neuropatia, parestesia, sonolência, dor de cabeça, alteração do paladar.

Distúrbios oculares

Muito raros: catarata, distúrbios visuais, alterações maculares.

Distúrbios de ouvido e labirinto

Muito raro: vertigem.

Distúrbios cardíacos

Muito raros: angina, bradicardia.

Distúrbios vasculares

Muito raro: hipertensão.

Distúrbios gastrintestinais

Incomuns: vômito, náusea.

Muito raros: hematêmese recorrente, esteatorréia, estomatite, alterações dos hábitos intestinais.

Em estudos clínicos iniciais foram observados náuseas e vômitos. Relatos posteriores sugerem que estas reações não são graves e podem ser evitadas quando se administra Zyloric® após as refeições.

Distúrbios hepatobiliares

Incomuns: aumento assintomático nos testes de função hepática.

Raro: hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa)

Foi relatada disfunção hepática sem evidências de hipersensibilidade generalizada.

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo

Comum: rash.

Modelo de texto de bula Zyloric® comprimidos 100 e 300 mg

Muito raros: angioedema, erupções fixas da droga, alopecia, descoloração dos cabelos.

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 50 mg/dia), aumentadas gradualmente. Caso o rash cutâneo ocorra novamente, Zyloric® deve ser PERMANENTEMENTE suspenso, pois podem acontecer reações de hipersensibilidade mais graves (veja, mais acima, o subitem "Distúrbios do sistema imune").

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

Distúrbios renais e urinários

Muito raros: hematúria, uremia.

Distúrbios do sistema reprodutivo e da mama

Muito raros: infertilidade masculina, disfunção erétil, ginecomastia.

Distúrbios gerais

Muito raros: edema, mal-estar generalizado, astenia, febre.

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

11. 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 20 g 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 a medicação concomitante, especialmente 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.

12. Armazenagem

Mantenha o medicamento na embalagem original, protegido da umidade e em temperatura abaixo de 25°C.

IV) Dizeres legais

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Fabricado e distribuído por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8464 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Reg. MS: 1.0107.0204

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ: 5522

BL_zyloric_com_GDS14_IPI02_v7.doc

Data: 07/12/2005

Serviço de Atendimento
ao Consumidor
0800 701 22 33
Discaem Direta Gratuita

GDS 14/IPI02
07/12/2005