



Doses na insuficiência hepática

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

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

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

ADVERTÊNCIAS

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

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

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

- Ataques agudos de gota

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

- Depósito de xantina

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

- Teratogenicidade

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

- Gravidez e lactação

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

- Capacidade para dirigir e operar máquinas

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO Crianças

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

Pacientes idosos

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

• 6-mercaptopurina e azatioprina

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

• vidarabina (adenina arabinosídeo)

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

• salicilatos e agentes uricosúricos

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

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

• clorpropamida

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

• anticoagulantes cumarínicos

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

• fenitoína

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

importância clínica dessa possibilidade ainda não foi demonstrada.

• teofilina

Foi relatada inibição do metabolismo da teofilina.

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

• ampicilina/amoxicilina

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

• ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona, mecloroetamina

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

• ciclosporina

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

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

- Reações cutâneas e de hipersensibilidade

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



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

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

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

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

- Linfadenopatia angioimunoblástica

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

- Distúrbios hepáticos

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

- Distúrbios gastrintestinais

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

- Sistemas sanguíneo e linfático

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

- Reações adversas gerais

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



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

SUPERDOSE

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

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

ARMAZENAGEM

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

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



Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

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



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