



Lopurax

alopurinol

ANTIGOTOSO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido de 100 mg - Caixas com 20 e 500 comprimidos.

USO ADULTO

USO ORAL

FÓRMULA

Cada comprimido contém

alopurinol.....100 mg

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: lactose, croscarmellose, amido de milho, PVP, estearato de magnésio e água.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

Lopurax é usado para reduzir as concentrações de urato/ácido úrico nos líquidos corporais e/ou urina, e para prevenir o depósito destas substâncias.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

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

PRAZO DE VALIDADE: 24 Meses.

Ao comprar qualquer medicamento, verifique o prazo de validade.

Atenção: Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, você estará prejudicando sua saúde.

Antes de utilizar o medicamento confira o nome do produto, gravado na embalagem, para não haver enganos.

Verifique se o produto está lacrado e em boas condições de armazenamento.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Este medicamento só deve ser usado durante a gravidez e lactação se o benefício para a mãe justificar o possível risco para o bebê.

“Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.”

“Informe seu médico se está amamentando”.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

Lopurax deve ser tomado preferencialmente após as refeições.

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

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

“Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.”

REAÇÕES ADVERSAS

Tais como: reações de pele, febre, náuseas, vômitos, mal-estar, dor de cabeça, tonteira e desequilíbrio para ficar de pé ou andar. A incidência de reações adversas decorrente do tratamento com Lopurax é rara e ocorrem principalmente em pacientes com disfunção hepática e/ou renal.

“Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.”

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 Precauções e advertências.

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

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 Lopurax 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 Lopurax deve estar na faixa mais baixa de 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 da 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

SUPERDOSAGEM

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

Controle: a absorção maciça de Lopurax pode conduzir a uma considerável inibição de atividade de 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, a hemodiálise pode ser utilizada.

Nº do Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

Reg. MS. nº 1.0714.0114

Farmacêutico Responsável

Dr. José Aurélio Q. Sarmento - CRF-SP nº 42.204

SANVAL COMÉRCIO E INDÚSTRIA LTDA.

Rua Nicolau Alayon, 441 - Interlagos

São Paulo - SP - CEP: 04802-000

C.N.P.J. 61.068.755/0002-01

Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



306151-E

REAÇÕES ADVERSAS

São raras as reações adversas com o uso de Lopurax 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. Elas podem ser pruriginosas, maculopapulares, às vezes escamosas, às vezes purpúricas e raramente esfoliativas. Lopurax deve ser descontinuado IMEDIATAMENTE se tais reações ocorrerem. Após a recuperação de reação discreta. Lopurax pode ser novamente administrado em doses mais baixas (por exemplo, 50 mg/dia) que serão aumentadas gradualmente. Caso ocorra "rash" cutâneo novamente, Lopurax deve ser PERMANENTEMENTE suspenso uma vez que uma reação de hipersensibilidade grave pode acontecer. reações cutâneas associadas a esfoliação, febre, linfadenopatia, artralgia e/ou eosinofilia semelhante à Síndrome de Stevens-Johnson e/ou Lyell ocorrem raramente. Vasculite e resposta tissular associadas, pode se manifestar de vários modos, inclusive hepatite, nefrite intersticial e, muito raramente desmaios. Estas reações podem ocorrer a qualquer tempo do tratamento e Lopurax deve ser suspenso imediatamente e permanentemente. Os corticosteróides podem ser benéficos para superar manifestações de hipersensibilidade generalizada, disfunções renais e/ou hepáticas estavam presentes, especialmente nos casos em que a ocorrência foi fatal. Casos de choque anafilático foram muito raramente relatados.

Linfadenopatia Angioimunoblástica: Linfadenopatia Angioimunoblástica foi descrita raramente após biópsia de Linfadenopatia generalizada. Ela parece ser reversível com a suspensão do Lopurax.

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

Distúrbios gastrointestinais: Em estudos iniciais, náuseas e vômito foram relatados. Estudos adicionais sugeriram que estas reações não são um problema significativo e podem ser evitadas através da administração de Lopurax após as refeições. Relatos de hematêmese recorrente e esteatorréia foram extremamente raras.

Sistema sanguíneo e linfático: Foram recebidos relatos ocasionais de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica, especialmente em indivíduos com função renal e/ou hepática comprometida, o que reforça a necessidade de cuidados especiais com estes grupos de pacientes.

Reações adversas gerais: As seguintes queixas foram relatadas ocasionalmente: febre, mal-estar generalizado, astenia, dor de cabeça, 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, angiodema e ginecomastia.

POSOLOGIA

As doses devem ser ajustadas através do controle de concentrações séricas de urato/ácido úrico a intervalos adequados. Lopurax pode ser tomado uma vez ao dia após as refeições. É bem tolerado, especialmente após a ingestão de alimentos. Se a dose diária exceder 300 mg e houver manifestação de intolerância gastrointestinal, pode ser apropriado um esquema de doses divididas.

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

100 a 200 mg diários em condições discretas.

300 a 600 mg diários em condições moderadas graves.

700 a 900 mg diários em condições graves

Crianças menores de 15 anos: 10 a 20 mg/kg de peso corporal/dia até um máximo de 400 mg diariamente. O uso em criança é raramente indicado, exceto em condições malignas (especialmente Leucemia), e certas disfunções enzimáticas, tais como Síndrome de Lesch-Nyhan.

“TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.”

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTROS MEDICAMENTOS

Enquanto estiver em tratamento com Lopurax não tome nenhum outro medicamento sem o consentimento do seu médico.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lopurax é contra-indicado para pessoas que possuam hipersensibilidade a qualquer componente da formulação.

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

“Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.”

“NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.”

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O alopurinol e o oxipurinol (seu principal metabólito), diminuem os níveis de ácido úrico e urato no plasma e na urina, através da xantina-oxidase, enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina à xantina e da xantina ao ácido úrico. Além da inibição do catabolismo da purina, a biossíntese da purina é inibida pelo mecanismo de retroalimentação da hipoxantina-guanina fosforilase, em alguns pacientes.

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

Estimativas de biodisponibilidade variam de 67% a 90%.

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

A ligação do alopurinol às proteínas plasmáticas é desprezível e por isso não se espera que variações na ligação às mesmas 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 de alopurinol não foram relatadas em humanos, mas é provável que o alopurinol e o oxipurinol estejam presentes em concentrações mais alta no fígado e na mucosa intestinal, onde a atividade da xantina-oxidase é alta.

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

O oxipurinol é um inibidor da xantina-oxidase menos potente que o alopurinol, mas sua meia-vida plasmática é muito mas prolongada (é estimada em 13 a 30 horas no homem). Dessa forma, a efetiva inibição da xantina-oxidase é mantida por um período de 24 horas com uma única dose diária de Lopurax . Pacientes com função renal normal acumularão o oxipurinol de forma gradual até que seja atingida uma concentração plasmática no estado estável de equilíbrio. Tais pacientes, recebendo 300 mg de alopurinol por dia, geralmente apresentarão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5-10 mg/L.

O oxipurinol é eliminado inalterado na urina mas, por sofrer reabsorção tubular, tem uma meia-vida de eliminação longa.

Os valores relatados para sua meia-vida de eliminação variam de 13,6 a 29 horas. A grande discrepância entre estes valores pode ser devida a variação no desenho do estudo e/ou ao clearance da creatinina nos pacientes.

Farmacocinética em pacientes com insuficiência renal: O clearance do alopurinol e do oxipurinol é muito reduzido em pacientes com insuficiência da função renal, o que resulta em níveis plasmáticos mais altos em casos de terapia crônica. Em pacientes com valores de clearance da creatinina entre 10 e 20 mL/min foram relatadas concentrações plasmáticas de oxipurinol de aproximadamente 30 mL/L após tratamento

prolongado com 300 mg de alopurinol por dia. Esta é aproximadamente a concentração que seria atingida com doses de 600 mg/dia em pacientes com função renal normal. Assim, é necessária uma redução da dose de Lopurax em pacientes com insuficiência da função renal.

Farmacocinética em pacientes idosos: Não é provável que a cinética da droga seja alterada por outras causas além da insuficiência renal.

Dados de segurança pré-clínica: Estudos citogenéticos mostram que o alopurinol não induz aberrações cromossômicas em células sanguíneas humanas in vitro em concentrações de até 100 mg/mL, e in vivo em doses de até 60 mg/dia por um período médio de 40 meses.

O alopurinol não produz compostos de ácido nitroso "in vitro" nem afeta transformação de linfócitos in vitro. Evidências de investigações bioquímicas e citológicas sugerem fortemente que alopurinol não tem efeitos prejudiciais sobre o DNA em nenhum estágio do ciclo celular e não é mutagênico. Não foram encontradas evidências de carcinogenicidade em camundongos e ratos tratados com alopurinol por até 2 anos.

INDICAÇÕES

Lopurax é indicado na redução da formação de uratos e ácido úrico, nas principais manifestações de depósito de urato/ácido úrico, tais como: artrite gotosa, tofos cutâneos e nefrolitíase, ou quando existe um risco clínico potencial (Por exemplo, no 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, nas quais ocorrem altos níveis de uratos espontaneamente e após tratamento citotóxico.

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

Lopurax é indicado para o controle de cálculos renais de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA), relacionados com atividade deficiente de adenina fosforibosiltransferase.

Lopurax é indicado para o controle de cálculos renais mistos recorrentes de oxalato de cálcio na presença de hiperuricósúria, quando medidas de hidratação, dietéticas e semelhantes e tenham sido infrutíferas.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lopurax não deve ser administrado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade ao alopurinol.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Lopurax deve ser descontinuado imediatamente quando ocorrer “rash” cutâneo ou outra evidência de hipersensibilidade a droga.

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

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

Ataques agudo 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 Lopurax , 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 antiinflamatório adequado ou colchicina, por alguns meses. Deve-se consultar a literatura para detalhes sobre a dose apropriada, precauções e advertências. Caso ocorra um ataque 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 antiinflamatório 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 Lech-Nyhan) a concentração absoluta de xantina na urina pode, em raros casos, aumentar o suficiente para permiiir 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: Tratamento adequado com Lopurax levará à dissolução de cálculos renais úricos grandes, com a remota possibilidade de impactação no ureter.

Teratogenicidade: Um estudo em camundongos que receberam dose intraperitoneais de 50 ou 100 mg/kg no 10^º a 13^º dia da gestação resultou em anormalidades fetais. No entanto, em estudo similar em ratos

com 120 mg/kg no décimo dia da gestação, não foram observadas anormalidades. Extensos estudos de altas doses orais de alopurinol em camundongos (até 100 mg/ hg/dia), ratos (até 200 mg/ kg/dia) e coelhos (até 150 mg/kg/dia) do 8^º ao 16^º 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 alopurinol causasse embriotoxicidade sem causar também toxicidade materna.

Gravidez e Lactação: Não há evidência suficiente da segurança de Lopurax 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 1,4mg/L de alopurinol e 53,7 mg/L de oxipurinol no leite humano de uma paciente que estava recebendo 300 mg/dia de Lopurax . No entanto não há dados relativos aos efeitos do alopurinol ou de seus metabólitos no lactente.

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

6-mercaptopurina e azatioprina: A azatioprina é metabolizada a 6-mercaptopurina, a qual é inativada pela ação de xantina-oxidase. Quando a 6-mercaptopurina ou a azatioprina são administradas concomitante-mente com Lopurax, apenas ¼ da dose usual desses citostáticos deve ser utilizado, 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, 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, tais como a probenecida ou altas doses de salicilato, podem acelerar a excreção do oxipurinol. Isto pode diminuir a atividade terapêutica de Lopurax, mas seu significado deve ser avaliado em cada caso.

Clorpropamida: Quando Lopurax 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 que a interação entre o alopurinol e os cumarínicos observada em condições experimentais possua qualquer importância clínica. Entretanto, todos os pacientes recebendo anticoagulantes devem ser cuidadosamente controlados.

Teofilina: Foi relatada inibição do metabolismo de 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 dentre os pacientes recebendo ampicilina ou amoxicilina concomitantemente ao alopurinol quando comparados aos pacientes que não recebem 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 recebendo alopurinol.

Ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, mecloroetamina: Foi relatado um 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. No entanto em um estudo bem controleado de pacientes tratados com ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina e/ou mecloroetamina (cloridrato de mustina) o alopurinol não pareceu aumentar a reação tóxica destes 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 co-administradas.