

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

ZYLORIC 100 mg, comprimido
ZYLORIC 300 mg, comprimido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 100 mg ou 300 mg de alopurinol.

2.1 Descrição geral

Comprimidos brancos, redondos, binconvexos.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada comprimido contém 100 mg ou 300 mg de alopurinol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 138,5 mg de lactose anidra.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Zyloric está indicado na redução da formação de uratos/ácido úrico, em situações em que já tenha ocorrido deposição (p.ex. artrite gotosa, tofos cutâneos, nefrolitíase), ou quando se preveja risco clínico (p.ex. tratamento de doenças que possam levar ao desenvolvimento de nefropatia aguda de ácido úrico).

As principais situações clínicas em que a deposição de uratos/ácido úrico pode ocorrer são:

Gota idiopática;

Litíase de ácido úrico;

Nefropatia aguda do ácido úrico;

Doenças neoplásicas e mieloproliferativas com elevado grau de "turnover" celular, nas quais se observam níveis elevados de uratos quer espontaneamente quer após terapêutica citotóxica;

Certas alterações enzimáticas que levam à hiperprodução de uratos, envolvendo p.ex. os seguintes enzimas:

Hipoxantina guanina fosforibosiltransferase incluindo síndrome de Lesch-Nyhan;

Glucose-6-fosfatase incluindo a doença de armazenamento do glicogénio;

Fosforibosilpirofosfato sintetase;

Fosforibosilpirofosfato amidotransferase;

Adenina fosforibosiltransferase.

Zyloric está também indicado nas seguintes situações:

Tratamento de cálculos renais de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) relacionados com atividade deficiente da adenina fosforibosiltransferase;

Tratamento dos cálculos renais mistos recorrentes de oxalato de cálcio na presença de hiperuricosúria, quando a administração de líquidos, medidas dietéticas e outras similares falharam.

A hiperuricemia assintomática não é, por si só, uma indicação para a utilização de Zyloric.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia no adulto:

. O alopurinol deve ser introduzido a uma dose baixa, p. ex. 100 mg/dia, para reduzir o risco de reações adversas, e apenas deve ser aumentada se a resposta de uratos no sangue for insatisfatória. Devem ser tomadas precauções adicionais se a função renal for inadequada.

(ver Posologia na Insuficiência Renal). Podem utilizar-se os seguintes regimes posológicos:

Situações moderadas: 100-200 mg por dia;

Situações moderadamente graves: 300-600 mg por dia;

Situações graves: 700-800 mg por dia.

A dose máxima recomendada é de 800 mg/dia.

Caso se pretenda uma administração com base no peso corporal, deverão administrar-se 2-10 mg/kg de peso corporal.

Posologia em crianças e adolescentes de idade inferior a 15 anos:

Recomenda-se 10-20 mg/kg de peso corporal por dia, até um máximo de 400 mg por dia.

A utilização de Zyloric na criança é raramente indicada, exceto em situações de malignidade (especialmente leucemia) e em certas alterações enzimáticas (p.ex. síndrome de Lesch-Nyhan).

Posologia no idoso:

Não está disponível informação específica, pelo que deve utilizar-se a dose mais baixa, a qual permite uma redução satisfatória dos uratos. Recomenda-se atenção especial às advertências nas secções "Posologia na insuficiência renal" e "Advertências e precauções especiais de utilização".

Posologia na insuficiência renal:

O alopurinol e os seus metabolitos são excretados por via renal, pelo que em doentes com insuficiência renal pode ocorrer retenção do fármaco e/ou dos seus metabolitos, com consequente prolongamento das semividas plasmáticas. Em doentes com insuficiência renal grave recomenda-se uma dose inferior a 100 mg por dia, ou a administração de doses únicas de 100 mg com intervalos superiores a um dia.

Caso seja possível monitorizar as concentrações plasmáticas de oxipurinol, as doses devem ser ajustadas de modo a manter os níveis plasmáticos de oxipurinol em valores inferiores a 100 µmol/l (15,2 mg/ml).

O alopurinol e os seus metabolitos são removidos por diálise renal. Se for necessário diálise duas a três vezes por semana, deverá considerar-se uma dose alternativa de 300-400 mg de Zyloric imediatamente após a diálise, sem administração de doses intermédias.

Posologia na insuficiência hepática:

Recomenda-se diminuição da dose em doentes com insuficiência hepática e monitorização, com realização periódica de testes da função hepática durante as primeiras fases do tratamento.

Situações com "turnover" elevado de uratos (p.ex. doenças neoplásicas, síndrome de Lesch-Nyhan): o tratamento com Zyloric deve ser iniciado antes da terapêutica citotóxica, a fim de corrigir a hiperuricemia e/ou hiperuricosúria existentes. Deve assegurar-se uma hidratação adequada, para manter uma diurese ótima, e tentar alcalinizar a urina para aumentar a solubilidade dos uratos/ácido úrico urinários. A dose de Zyloric deve ser a menor possível.

Se a função renal estiver comprometida devido a nefropatia urática ou outra patologia, devem seguir-se as recomendações descritas em "Posologia na insuficiência renal".

As precauções acima descritas podem reduzir o risco de deposição de xantina e/ou oxipurinol, evitando complicação da situação clínica. Ver também "Interações medicamentosas e outras" e "Efeitos secundários".

Monitorização da terapêutica:

Deve proceder-se à monitorização da terapêutica para ajuste da dose, através da determinação das concentrações séricas de uratos e dos níveis urinários de uratos/ácido úrico, com intervalos apropriados.

Modo de administração:

Zyloric deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, após a refeição. É bem tolerado, especialmente após ingestão de alimentos. Caso a dose diária exceda 300 mg e ocorra intolerância gastrointestinal, poderá recorrer-se à administração de doses divididas.

4.3 Contraindicações:

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1..

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O tratamento deve ser interrompido IMEDIATAMENTE caso se desenvolvam erupções cutâneas ou outro sinal ou sintoma de hipersensibilidade.

Síndrome de hipersensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN)

As reações de hipersensibilidade ao alopurinol podem manifestar-se de diferentes formas, incluindo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidade (DRESS) e SJS/TEN. Estas reações são diagnósticos clínicos e as suas apresentações clínicas são a base do processo de decisão. Se estas reações (ex: erupção cutânea progressiva, frequentemente com bolhas ou lesões mucosas) ocorrerem a qualquer altura durante o tratamento, o alopurinol deve ser imediatamente retirado. O medicamento não deve ser reintroduzido no tratamento de doentes com síndrome de hipersensibilidade (DRESS) e SJS/TEN. Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais de síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise epidérmica tóxica com o uso de alopurinol. Os corticosteróides podem apresentar benefícios no tratamento das reações de hipersensibilidade cutâneas.

Os doentes devem ser alertados para os sinais e sintomas das reações cutâneas e devem ser atentamente monitorizados. O risco de ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson ou de necrólise epidérmica tóxica é maior durante as primeiras semanas de tratamento.

O diagnóstico precoce e a descontinuação imediata do medicamento suspeito permitem a obtenção de melhores resultados na abordagem de SJS e de TEN. A descontinuação precoce está associada a um melhor prognóstico.

Alelo HLA-B*5801

Foi observado que o alelo HLA-B*5801 está associado ao risco de desenvolver a síndrome de hipersensibilidade e SJS/TEN relacionado com o alopurinol. A frequência do alelo HLA-

B*5801 varia amplamente entre populações de diferentes etnias: até 20% na população chinesa de etnia Han, 8-15% na população tailandesa, cerca de 12% na população coreana e 1-2% nos indivíduos de origem japonesa ou europeia. O rastreio para o HLA-B*5801 deve ser ponderado antes de iniciar o tratamento com alopurinol em subgrupos de doentes em que a prevalência deste alelo é reconhecidamente elevada. A insuficiência renal crónica pode ainda aumentar o risco nestes doentes. Na eventualidade de não estar disponível a genotipagem para o HLA-B*5801 para doentes descendentes de chineses de etnia Han, tailandeses ou coreanos, os benefícios devem ser avaliados exaustivamente e ponderado se estes se sobrepõem aos possíveis riscos acrescidos antes de iniciar a terapêutica. A utilização da genotipagem não foi estabelecida noutras populações de doentes. Caso o doente seja um portador conhecido do alelo HLA-B*5801 (em especial, nos descendentes de chineses de etnia Han, tailandeses ou coreanos, o alopurinol não deve ser iniciado a menos que não existam outras opções terapêuticas razoáveis e se considere que os benefícios se sobrepõem ao risco. É necessária uma vigilância adicional para sinais de síndrome de hipersensibilidade ou SJS/TEN, e o doente deverá ser informado da necessidade de interromper imediatamente o tratamento quando do surgimento dos primeiros sintomas.

A SJS/TEN pode ainda ocorrer em doentes negativos para o HLA-B*5801, independentemente da sua origem étnica.

Anomalias da tiroide

Foram observados valores aumentados da TSH (>5.5 µUI/ml) em doentes sob tratamento a longo prazo com alopurinol (5,8%) num estudo de extensão, aberto, a longo prazo. São necessárias precauções quando o alopurinol é utilizado em doentes com alterações da função da tiroide.

Em doentes com insuficiência renal ou hepática deve reduzir-se a dose. Recomenda-se precaução na administração de alopurinol a doentes em tratamento antihipertensor ou para insuficiência cardíaca (p.ex. diuréticos ou IECAs), pois pode ocorrer algum grau de falência renal concomitante.

A hiperuricemia assintomática por si só não é, como foi referido, uma indicação para a utilização de Zyloric. O tratamento da causa subjacente, medidas dietéticas e alterações na ingestão de líquidos poderão corrigir a situação.

Crises agudas de gota:

O tratamento com alopurinol só deve ser iniciado após a crise aguda de gota, pois pode precipitar outras crises.

Tal como com os uricosúricos, Zyloric pode precipitar uma crise aguda de gota no início do tratamento. Recomenda-se, portanto, a administração de um anti-inflamatório adequado ou de colchicina como medida profiláctica, pelo menos durante um mês. Para informação adicional, consultar a informação de prescrição para estes compostos.

Caso ocorram crises agudas em doentes em tratamento com alopurinol, deve manter-se o mesmo regime posológico enquanto decorrer o tratamento da crise aguda com um anti-inflamatório adequado.

Deposição de xantina:

Em situações em que a formação de uratos esteja muito aumentada (p.ex. doenças neoplásicas e seu tratamento, síndrome de Lesch-Nyhan) a concentração urinária absoluta de xantina pode, em casos raros, atingir níveis suficientemente elevados para ocorrer deposição no trato urinário. Este risco pode ser minimizado através de hidratação adequada, para obter diluição ótima da urina.

Cálculos renais de ácido úrico:

O tratamento adequado com Zyloric levará à dissolução de cálculos renais de ácido úrico volumosos, com possibilidade remota de obstrução do ureter.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

6-mercaptopurina e azatioprina

A azatioprina é metabolizada a 6-mercaptopurina a qual é inativada pela acção da xantina oxidase. Na administração concomitante de 6-mercaptopurina ou azatioprina com Zyloric, recomenda-se redução da dose de 6-mercaptopurina ou azatioprina para um quarto da dose usual, devido a prolongamento da sua atividade pela inibição da xantina-oxidase.

Vidarabina (adenina arabinosídeo)

Alguma informação sugere que a semivida plasmática da vidarabina é aumentada na presença de alopurinol. Deste modo, recomenda-se atenção especial na administração concomitante destes dois fármacos, pela possibilidade de efeitos tóxicos aumentados.

Salicilatos e agentes uricosúricos

O oxipurinol, principal metabolito do alopurinol, com atividade terapêutica, é excretado pelo rim de forma similar aos uratos. Por este motivo, fármacos com atividade uricosúrica (p.ex. probenecide ou doses elevadas de salicilatos) podem acelerar a excreção do oxipurinol, diminuindo a atividade terapêutica de Zyloric. No entanto, o significado clínico desta ocorrência deve ser avaliado caso a caso.

Clorpropamida

O alopurinol e a clorpropamida são ambos excretados ao nível dos túbulos renais, pelo que poderá haver risco aumentado de prolongamento da atividade hipoglicémica da clorpropamida na administração concomitante em doentes com função renal deficiente.

Anticoagulantes cumarínicos

Não existe evidência de que as interações observadas em condições experimentais entre o alopurinol e os anticoagulantes cumarínicos, tenham qualquer significado clínico. Contudo, todos os doentes em tratamento com anticoagulantes devem ser cuidadosamente monitorizados.

Fenitoína

O alopurinol pode inibir a oxidação hepática da fenitoína, no entanto, desconhece-se o significado clínico desta ocorrência.

Teofilina

Foi relatada inibição do metabolismo da teofilina em indivíduos, o que se poderá dever ao envolvimento da xantina oxidase no metabolismo da teofilina no homem. Os níveis de teofilina devem ser monitorizados em doentes a iniciar ou a aumentar a terapêutica com alopurinol.

Ampicilina/amoxicilina

Foi relatado aumento da frequência de rash cutâneo em doentes em terapêutica concomitante com ampicilina ou amoxicilina e alopurinol, comparativamente a doentes tratados só com alopurinol. A causa desta interação não foi estabelecida. No entanto, recomenda-se a utilização de fármacos alternativos à ampicilina ou amoxicilina em doentes tratados com alopurinol.

Citostáticos

Podem ocorrer discrasias sanguíneas com a administração de alopurinol e citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, halogenetos de alquilo) em frequências superiores às observadas quando estas substâncias ativas são administradas em monoterapia.

A monitorização do hemograma deve assim ser efetuada a intervalos regulares.

Ciclosporina

Foi relatado aumento da concentração plasmática da ciclosporina durante tratamento concomitante com alopurinol, devendo considerar-se a possibilidade de aumento da toxicidade da ciclosporina nesta situação.

Hidróxido de alumínio

Caso seja tomado hidróxido de alumínio concomitantemente, o alopurinol poderá ter um efeito atenuado. Deverá existir um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma de ambos os medicamentos.

Outras interações

IECAs, diuréticos tiazídicos, antidiabéticos (sulfanilureia), antiácidos e didanosina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Teratogenicidade

A administração de doses elevadas (50-100 mg/kg) de alopurinol no ratinho, por via intraperitoneal, no 10º ou 13º dia de gravidez, provocou anomalias fetais. No entanto, num estudo similar, efectuado no rato, com administração de 120 mg/kg por dia, após o 12º dia de gestação, não se observaram quaisquer anomalias. Doses elevadas de alopurinol, por via oral, no ratinho (até 100 mg/kg por dia), no rato (até 200 mg/kg por dia) e no coelho (até 15mg/kg por dia), nos dias 8 a 16 da gravidez não mostraram quaisquer efeitos teratogénicos.

Num estudo de embriotoxicidade efectuado in vitro em culturas de glândulas salivares fetais de rato, o alopurinol foi embriotóxico apenas para doses tóxicas maternas.

Gravidez

Apesar de ser utilizado na prática clínica há muitos anos, aparentemente sem consequências graves, não está estabelecida a utilização segura de Zyloric na gravidez humana. Deste modo, Zyloric deve ser utilizado durante a gravidez apenas na ausência de tratamento alternativo mais seguro ou quando a própria doença representar riscos para a mãe ou feto.

Amamentação

O alopurinol e o seu metabolito oxipurinol são excretados no leite materno. O alopurinol não é recomendado durante a amamentação.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sonolência, vertigens e ataxia foram notificadas em doentes a fazer alopurinol.

Os doentes devem ter cuidado antes de conduzir, utilizar máquinas ou participar em atividades perigosas até estarem certos de que o alopurinol não afeta o seu desempenho.

4.8 Efeitos indesejáveis

Tem sido observado um aumento da incidência de reações adversas com Zyloric em caso de doença renal e/ou hepática.

Reações cutâneas e de hipersensibilidade

São as reações adversas mais comuns e podem ocorrer em qualquer altura do tratamento. Podem ser pruriginosas, maculopapulares, por vezes descamativas ou purpúricas e raramente esfoliativas. Zyloric deve ser **IMEDIATAMENTE** interrompido nestas situações. Em caso de reação ligeira, pode tentar-se a reintrodução de Zyloric após recuperação, em doses baixas (p.ex. 50 mg por dia), as quais devem ser aumentadas gradualmente. Se o

rash aparecer novamente, deve interromper-se permanentemente o tratamento com Zyloric, pois reações de hipersensibilidade de maior gravidade poderão ocorrer.

Ocorrem raramente reações cutâneas associadas a esfoliação, febre, linfadenopatias, artralgias e/ou eosinofilia, assemelhando-se a síndrome de Stevens-Johnson e/ou Lyell's. A vasculite e a resposta tecidual associada podem manifestar-se de várias formas, incluindo hepatite, nefrite intersticial e, muito raramente, convulsões. Estas reações podem desenvolver-se em qualquer altura do tratamento. O tratamento com Zyloric deve ser interrompido imediata e permanentemente.

Os corticosteroides podem ser benéficos na presença de reações de hipersensibilidade cutânea. Em geral, as reações de hipersensibilidade generalizada ocorreram em situações de doença renal e/ou hepática, particularmente em casos que foram fatais. O choque anafilático agudo foi reportado muito raramente.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raros: agranulocitose, trombocitopenia e anemia anaplásica.

Foram recebidos relatórios muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplásica, especialmente em indivíduos com compromisso da função renal e /ou hepática, reforçando a necessidade de ter cuidados especiais com este grupo de doentes.

Linfadenopatia angioimunoblástica

Tem sido descrita raramente linfadenopatia angioimunoblástica, em biópsia de linfadenopatia generalizada. Parece ser reversível com a interrupção de Zyloric.

Doenças do sistema imunitário

Um distúrbio de hipersensibilidade multi-órgãos retardada (conhecida como síndrome de hipersensibilidade ou DRESS) com febre, erupção cutânea, vasculite, linfadenopatias, pseudolinfoma, artralgias, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, alterações das provas de função hepática e síndrome do desaparecimento dos ductos biliares intra-hepáticos pode ocorrer em variadas combinações. Outros órgãos podem também ser afetados (ex.: fígado, pulmões, rins, pâncreas, miocárdio e cólon). Se ocorrerem, tais reações podem surgir a qualquer altura durante o tratamento, devendo o Zyloric ser retirado imediata e permanentemente.

Quando ocorreram reações de hipersensibilidade, estas incluíram distúrbios renais e/ou hepáticos, particularmente nos casos em que o desfecho foi fatal.

Muito raros: Reação anafilática.

Doenças do sistema nervoso

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis): Meningite asséptica.

Doenças gastrointestinais

Em ensaios clínicos iniciais foram relatados náuseas e vômitos. Referências posteriores sugerem que esta reação não é significativa e pode ser evitada com a administração de Zyloric após as refeições. Muito raramente, foi relatada hematemese recorrente e esteatorreia.

Pouco frequente (podem afetar até 1 em 100 pessoas): diarreia.

Afeções hepatobiliares

Raros casos de disfunção hepática desde alterações assintomáticas das provas de função hepática até hepatite (incluindo necrose hepática e hepatite granulomatosa) têm sido descritos não acompanhados de evidência de hipersensibilidade generalizada.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito raros: Reações adversas cutâneas graves – foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e de necrólise epidérmica tóxica (TEN) (ver secção 4.4), angioedema.

Exames complementares de diagnóstico

Frequentes: aumento do nível sanguíneo da hormona estimulante da tiroide.

A ocorrência de níveis aumentados da hormona estimulante da tiroide (TSH) nos estudos relevantes não reportou qualquer impacto nos níveis de T4 livre, ou tiveram níveis de TSH indicativos de hipotireoidismo subclínico.

Diversos

Têm sido ocasionalmente referidos os seguintes efeitos: febre, mal-estar geral, astenia, cefaleias, vertigens, ataxia, sonolência, coma, depressão, paralisias, parestesias, neuropatia, alterações visuais, cataratas, alterações maculares, alteração do paladar, estomatite, alterações gastrintestinais, infertilidade, impotência, diabetes melitus, hiperlipidemia, furunculose, alopecia, descoloração do cabelo, angina, hipertensão, bradicardia, edema, uremia, hematúria, angioedema e ginecomastia.

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Foi descrita ingestão de doses até 22,5 g de alopurinol sem ocorrência de efeitos adversos. Num doente que ingeriu 20 g de alopurinol foram relatados os sinais e sintomas incluindo náuseas, vômitos, diarreia e tonturas. As medidas de suporte levaram à recuperação.

Tratamento

A absorção de doses muito elevadas de Zyloric pode levar a inibição considerável da atividade da xantina-oxidase, a qual não deveria ter efeitos adversos, exceto em situação de administração concomitante de 6-mercaptopurina e/ou azatioprina. A hidratação adequada, para manter a diurese, facilita a excreção do alopurinol e dos seus metabolitos. Se for considerado necessário pode recorrer-se a hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.3 Aparelho locomotor. Medicamentos usados para o tratamento da gota, código ATC: M04AA01

O alopurinol e o seu principal metabolito oxipurinol diminuem a concentração plasmática e urinária de ácido úrico, devido à inibição da xantina-oxidase, enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e desta em ácido úrico. Adicionalmente à inibição do catabolismo da purina, em alguns doentes hiperuricémicos, a biosíntese da purina é diminuída pela retro-inibição da hipoxantina-guanina fosforibosiltransferase. Outros metabolitos do alopurinol incluem o alopurinol-ribosídeo e oxipurinol-7-ribosídeo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O alopurinol é activo após administração oral e é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal superior, tendo sido detectados níveis sanguíneos de alopurinol 30-60 minutos após a administração. Estima-se que a biodisponibilidade varie entre 67-90 %. Os níveis plasmáticos máximos do alopurinol ocorrem aproximadamente 1,5 horas após administração oral de Zyloric, mas diminuem rapidamente para níveis muito baixos 6 horas depois. Os níveis plasmáticos máximos do oxipurinol ocorrem geralmente 3-5 horas após administração oral de Zyloric.

O alopurinol tem baixa ligação às proteínas plasmáticas, pelo que alterações nas ligações proteicas não parecem alterar significativamente a clearance. O volume de distribuição aparente do alopurinol é aproximadamente de 1,6 litros/kg, sugerindo uma distribuição tecidual relativamente extensa. Não foram registadas concentrações tecidulares do alopurinol no homem, no entanto, é provável que o alopurinol e oxipurinol estejam presentes no fígado e na mucosa intestinal em concentrações mais elevadas, devido à atividade da xantina-oxidase ser superior.

Aproximadamente 20 % do alopurinol ingerido é excretado nas fezes, sendo eliminado principalmente pela conversão do oxipurinol pela xantina-oxidase e aldeído-oxidase. Menos de 10 % do fármaco é excretado na urina na forma inalterada. O alopurinol tem uma semivida plasmática de cerca de 1-2 horas.

O oxipurinol é um inibidor da xantina-oxidase menos potente do que o alopurinol, no entanto a sua semivida plasmática é mais prolongada, estimando-se que varie entre 13-20 horas no homem. Assim a inibição efectiva da xantina oxidase é mantida por um período superior a 24 horas com uma dose diária única de Zyloric. Em doentes com função renal normal, há acumulação gradual do oxipurinol até a se atingir o estado de equilíbrio. Nestes doentes, após administração de 300 mg por dia de alopurinol, obter-se-ão concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5-10 mg/l.

O oxipurinol é eliminado na urina na forma inalterada, no entanto, tem uma semivida de eliminação longa devido à ocorrência de reabsorção tubular. Foram relatados valores para a semivida de eliminação de 13,6-29 horas. As grandes discrepâncias nestes valores podem atribuir-se a variações no desenho do estudo e/ou na clearance da creatinina entre os doentes.

Farmacocinética em doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal em terapêutica crónica, a clearance do alopurinol e do oxipurinol é muito reduzida, originando níveis plasmáticos elevados. Em doentes com insuficiência renal e clearance da creatinina entre 10-20 ml/min, obtiveram-se concentrações plasmáticas de oxipurinol de aproximadamente 30 mg/l após tratamento prolongado com 300 mg por dia de alopurinol. Esta é aproximadamente a concentração que será obtida com a administração de doses de 600 mg por dia em doentes com função renal normal. Assim, recomenda-se redução na dose de Zyloric em doentes com insuficiência renal.

Farmacocinética em doentes idosos

A farmacocinética do fármaco não parece ser alterada, exceto em casos de diminuição da função renal (ver Farmacocinética em doentes com insuficiência renal).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Mutagenicidade

Estudos citogénicos mostram que o alopurinol não induz aberrações cromossómicas nas células sanguíneas in vitro, em concentrações até 100 µg/ml e in vivo em doses até 60 mg por dia, para um período médio de 40 meses.

O alopurinol não produz compostos nitrosos in vitro nem afecta a maturação linfocítica in vitro.

Os resultados de estudos bioquímicos e citológicos mostram que o alopurinol não tem efeitos nocivos no ADN, qualquer que seja o estadio do ciclo celular e não é mutagénico.

Carcinogenicidade

Após administração reiterada de alopurinol no rato e murganho durante 2 anos, não se observou qualquer evidência de carcinogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose anidra, amido de milho, povidona e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura não superior a 25°C, em lugar seco.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos Zyloric de 100 mg e 300 mg são acondicionados em blister de PVC e alumínio.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Faes Farma Portugal, S.A.
Rua Elias Garcia, 28
2700-327 Amadora

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zyloric 100 mg comprimido

N.º de registo: 9215046 - 20 comprimidos, 100 mg, blister PVC/Alu

N.º de registo: 9215053 - 60 comprimidos, 100 mg, blister PVC/Alu

Zyloric 300 mg comprimido

N.º de registo: 9215038 - 60 comprimidos, 300 mg, blister PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Zyloric 100 mg

Data da primeira autorização: 06 de fevereiro de 1969

Data da última renovação: 15 de setembro de 2009

Zyloric 300 mg

Data da primeira autorização: 08 de outubro de 1974

Data da última renovação: 15 de setembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO