

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Uriprim 300 300 mg comprimido

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 300 mg de alopurinol.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido de Uriprim 300 contém 226 mg de lactose monohidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Os comprimidos de Uriprim 300 são circulares de cor branca e biconvexos, gravados Bial numa das faces e com ranhura na outra.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da hiperuricemia primária da gota (no intervalo das crises).

Tratamento da hiperuricemia secundária à policitemia vera, metaplasia mielóide e outras discrasias sanguíneas.

Tratamento da hiperuricemia secundária da doença de Lesch-Nyhan.

Profilaxia da hiperuricemia e da calculose renal em doentes com leucemias, linfomas ou outras doenças malignas, particularmente no início da quimioterapia ou da radioterapia anti-neoplásica.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento deve iniciar-se com 100 mg por dia e ir aumentando, semanalmente, 100 mg até a taxa sérica de urato baixar até 6 mg/dl ou menos, ou até à dose máxima recomendada de 800 mg/dia.

As doses médias diárias eficazes oscilam, para o adulto e em caso de gota moderada, entre os 100 e os 200 mg; raramente serão necessárias doses maiores, da ordem dos 300 a 600 mg por dia, especialmente em doentes com gota tofácea; excepcionalmente, pode ser necessária uma dose de 700 a 800 mg diários (por exemplo, na prevenção das hiperuricemias devidas ao uso de citostáticos e na gota tofácea grave).

A dose total diária pode, eventualmente, ser repartida por 2 a 3 administrações parcelares, de preferência após as refeições, nunca se devendo ultrapassar, em cada, os 300 mg.

A dose de manutenção é, habitualmente, de 300 mg por dia, a administrar fraccionadamente (3 comprimidos de URIPRIM) ou de uma só vez (1 comprimido de URIPRIM 300).

População pediátrica

No caso das crianças, a dose aconselhável é de cerca de 8 mg/kg/dia. Quando se indicam posologias muito altas, deve aconselhar-se a alcalinização da urina e a ingestão abundante de líquidos, de modo a que o volume diário de urina seja mantido num mínimo de dois litros. Durante os primeiros tempos de utilização do alopurinol é aconselhável a administração simultânea de colquicina, particularmente nos doentes que apresentam crises gotosas agudas com certa frequência, a fim de diminuir a sua incidência, enquanto que os níveis de ácido úrico não estão, ainda, convenientemente reduzidos de forma estável.

4.3 Contraindicações

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

Gravidez (sobretudo no 1º trimestre) e amamentação.

A única indicação em Pediatria é a hiperuricemia secundária à doença de Lesh-Nyhan ou a algumas doenças malignas, não devendo o alopurinol ser utilizado noutras situações.

O alopurinol não está indicado nas crises agudas de gota.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deve reduzir-se a dose em doentes com insuficiência renal ou hepática. Recomenda-se precaução na administração de alopurinol a doentes em tratamento com anti-hipertensores (ex. Diuréticos ou IECAs) ou que sofram de insuficiência cardíaca, pois pode ocorrer falência renal concomitante.

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

O alopurinol pode aumentar a frequência de crises agudas de gota durante os primeiros 6-12 meses de terapêutica, por isso devem ser administradas doses profiláticas de colquicina concomitantemente durante os primeiros 3 a 6 meses de tratamento com alopurinol.

Nas crianças, o alopurinol só deve ser utilizado no tratamento da hiperuricemia da doença de Lesh-Nyhan e de doenças malignas, e na profilaxia da hiperuricemia de doenças malignas (no início da quimioterapia e da radioterapia).

Embora tal possibilidade seja rara, a fim de evitar a formação de cálculos renais de xantina, deve aconselhar-se a ingestão abundante de líquidos durante os tratamentos crónicos com alopurinol. As doses mais elevadas de alopurinol diminuem a xantinúria e aumentam proporcionalmente a hipoxantinúria, o que também é uma medida profilática da calculose renal, uma vez que a hipoxantina é muito mais solúvel que a xantina.

A dose de alopurinol deve ser reduzida para metade nos grandes insuficientes renais (depuração de creatinina inferior a 10 ml).

Caso o doente esteja medicado com anticoagulantes orais, os controlos da taxa de protrombina deverão ser mais próximos.

Síndrome de hipersensibilidade, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET)

As reações de hipersensibilidade ao alopurinol podem manifestar-se de diferentes formas, incluindo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidade (DRESS) e SSJ/NET.

Estas reações são diagnósticos clínicos e as suas apresentações clínicas são a base do

processo de decisão. Se estas reações 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 SSJ/NET. Foram notificadas reações cutâneas graves e potencialmente fatais de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) com o uso de alopurinol. Os corticosteróides podem apresentar benefícios no tratamento das reações de hipersensibilidade cutâneas. O diagnóstico precoce e a descontinuação imediata do medicamento suspeito permitem a obtenção de melhores resultados na abordagem de SSJ e de NET. A descontinuação precoce está associada a um melhor prognóstico.

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 (SSJ) ou de necrólise epidérmica tóxica (NET) é maior durante as primeiras semanas de tratamento.

Alelo HLA-B*5801

O alelo HLA-B*5801 está demonstradamente associado ao risco de desenvolvimento da síndrome de hipersensibilidade (DRESS) e de SSJ/NET com o alopurinol. A frequência do alelo HLA-B*5801 varia amplamente com a etnia das populações: 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. Se o doente for 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 os benefícios forem superiores aos riscos. É necessária vigilância acrescida para sinais de síndrome de hipersensibilidade (DRESS) ou de SSJ/NET e o doente deve ser informado acerca da necessidade de parar imediatamente o tratamento ao aparecimento dos primeiros sintomas.

A SSJ/NET 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 ($>5,5 \mu\text{UI/ml}$) 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.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Citostáticos: Podem ocorrer discrasias sanguíneas com a administração de alopurinol e citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazona, 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.

Azatioprina e 6-mercaptopurina: estes citostáticos são metabolizados pela xantinaoxidase, pelo que o alopurinol, inibindo esta enzima, diminui drasticamente a metabolização dos referidos fármacos (necessidade de reduzir a dose destes compostos).

Uricosúricos: aumentam a excreção de alopurinol e, sobretudo, do seu metabolito ativo oxipurinol (aloxantina), pelo que a capacidade inibidora da xantinaoxidase condicionada pelo alopurinol está diminuída (necessidade de aumentar a dose de alopurinol).

Ampicilina e Amoxicilina: Foi relatado aumento da frequência de rash cutâneo em doentes tratados simultaneamente com ampicilina ou amoxicilina e alopurinol, comparativamente a doentes tratados só com alopurinol. A importância clínica deste efeito não foi determinada, no entanto sugere-se evitar, se possível, o uso concomitante destes fármacos.

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 insuficientes renais.

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 possíveis: o alopurinol pode interferir com a metabolização hepática dos cumarínicos (anticoagulantes orais).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Embora não haja nenhum ensaio até à data usando alopurinol em mulheres grávidas, o fármaco deve ser usado durante a gravidez só quando for claramente necessário.

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

Este medicamento pode provocar sonolência ou vertigens, podendo alterar a capacidade de reação, mesmo nas doses recomendadas, pelo que a capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas pode ser prejudicada.

4.8 Efeitos indesejáveis

O alopurinol é um fármaco bastante bem tolerado, sendo a maior parte das reações adversas de baixa incidência e de importância reduzida. Com efeito, desde que a terapêutica se inicie com doses pequenas, que se aumentam progressivamente, a incidência de reações adversas não chega a 1%.

As menos raras são as reações de hipersensibilidade cutânea (erupção pruriginosa, macular e maculopapular) e hematológica (eosinofilia), por vezes acompanhada de febre e mialgias.

Ocasionalmente podem ocorrer fenómenos dispépticos benignos, tonturas e cefaleias.

É verdadeiramente excecional a ocorrência de outras reações adversas, embora haja referidos, na literatura, alguns casos de leucopenia, leucocitose e de hepatomegalia com elevação da atividade das transaminases.

Há um caso descrito na literatura de suspeita de meningite asséptica induzida por alopurinol.

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raro: agranulocitose, trombocitopenia e anemia anaplásica.

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

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 Uripim 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 Raro: reação anafilática.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raro: Reações adversas cutâneas graves – foram notificados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET) (ver secção 4.4).

Muito Raro: angioedema.

Exames complementares de diagnóstico

Frequente: 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 hipotiroidismo subclínico.

4.9 Sobredosagem

O que há a esperar em caso de sobredosagem é um incremento das reações adversas descritas anteriormente.

Em caso de intoxicação aguda, a monitorização das funções renal, hepática e da medula óssea é de aconselhar, tal como as medidas de suporte geral, incluindo a administração de fluidos que garantam uma abundante diurese.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 9.3-Medicamentos usados para o tratamento da gota

Código ATC: MO4A A01

Mecanismo de ação

O alopurinol é, essencialmente, um inibidor da xantinaoxidase e, portanto, inibe a fase final da síntese de ácido úrico, isto é, a passagem da hipoxantina a xantina e da xantina a ácido úrico.

A inibição da xantinaoxidase pelo alopurinol é de tipo competitivo para as baixas

concentrações do fármaco; quando as concentrações são elevadas, a inibição pode revestir um aspeto não competitivo.

No entanto, o alopurinol, além de ser um inibidor da xantinaoxidase, é também substrato desta enzima, a qual oxida o alopurinol, com formação de aloxantina (também designada oxipurinol). Este metabolito do alopurinol é também um inibidor competitivo da xantinaoxidase, pelo que o efeito global do alopurinol sobre a síntese "in vivo" do ácido úrico se estabelece por inibição da xantinaoxidase pela própria molécula intacta do alopurinol e pela molécula do seu metabolito aloxantina (ou oxipurinol). A atividade inibidora da aloxantina é, porém, muito menor do que a do alopurinol.

Efeitos farmacodinâmicos

Como consequência da inibição da síntese do ácido úrico, observa-se descida dos níveis plasmáticos e da depuração urinária dos precursores imediatos do ácido úrico, a hipoxantina e a xantina. As quantidades relativas de ácido úrico, xantina e hipoxantina excretadas pela urina durante a administração de alopurinol variam com a dose deste que é empregada. Com doses relativamente baixas, cerca de 50% são representados pela xantina, sendo os restantes 50% repartidos pela hipoxantina e o ácido úrico. No entanto, com doses mais altas de alopurinol, que condicionam uma inibição mais intensa da passagem da hipoxantina a xantina, a quantidade de ácido úrico na urina é muito baixa, a percentagem de xantina desce também, aumentando a percentagem de hipoxantina. Este aspeto da farmacodinamia do alopurinol é importante, dado que a solubilidade de cada um destes três compostos é independente da solubilidade dos outros, o que minora o risco de cálculos nos grandes gotosos. Também a elevação da dose de alopurinol pode, também neste aspeto, ser favorável pois a hipoxantina, mais abundante nestas condições, em detrimento da xantina, é muito mais solúvel do que esta.

Embora a xantinaoxidase atue sobre vários substratos, não há evidência de alterações funcionais derivadas do uso do alopurinol no tratamento da gota.

Salvo nos raros casos que respondem de forma anormal ao alopurinol, este composto não evidencia acções farmacológicas sobre os diversos órgãos e sistemas do organismo, para além do que ficou referido.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O alopurinol administrado por via oral é rapidamente absorvido.

Distribuição

As concentrações máximas observam-se 30 a 60 minutos após a ingestão do fármaco. A julgar pela excreção fecal do alopurinol, a biodisponibilidade oral deste composto é de cerca de 80%. A semi-vida da molécula intacta de alopurinol é relativamente curta, pois se situa entre as 2 e as 3 horas. Este facto explica-se pela passagem relativamente rápida do alopurinol a aloxantina. Após uma dose única de alopurinol, apenas 10% são eliminados intactos; o restante aparece na urina como aloxantina. Com as administrações repetidas, a percentagem de alopurinol intacto que aparece na urina aumenta para cerca de 30%, o que é devido à inibição, pela aloxantina formada, da xantinaoxidase e, portanto, da própria passagem de alopurinol a aloxantina. A aloxantina tem uma semi-vida muito longa (18 a 30 horas), dada a intensa reabsorção tubular que se verifica após a sua filtração pelos glomérulos renais. A distribuição do alopurinol e do seu metabolito aloxantina é muito ampla, e faz-se de acordo com o conteúdo de água de cada tecido, salvo no SNC onde as concentrações mal chegam a

1/3 das concentrações plasmáticas. A passagem para o feto e para o leite é relativamente fácil. Nenhum destes dois compostos se liga às proteínas do plasma.

Eliminação

A excreção do alopurinol e da aloxantina faz-se por filtração glomerular que, no caso da aloxantina, é seguida de uma intensa reabsorção tubular.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Usando-se doses elevadas por via intraperitoneal no ratinho (50 a 100 mg/kg) nos 10 ou 13 dias de gestação, o fármaco mostrou teratogenicidade. No entanto, num estudo similar efetuado no rato, com administração de 120/mg/kg/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/dia), no rato (até 200 mg/kg/dia) e no coelho (até 15 mg/kg/dia), nos dias 8 a 16 de gravidez não mostraram quaisquer efeitos teratogénicos.

Estudos de reprodutividade em ratos e coelhos usando doses até 20 vezes as doses humanas usuais não evidenciaram alteração da fertilidade.

Estudos citogénicos mostraram que o alopurinol não induz alterações cromossómicas nas células sanguíneas *in vitro*, em concentrações até 100 g/ml e *in vivo* em doses até 60 mg/dia, para um período de 40 meses.

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.

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 monohidratada, amido de milho, povidona e estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem. Não conservar acima de 30°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister de PVC e alumínio.

Embalagens de 20 e 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

InterBIAL - Produtos Farmacêuticos, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

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

Embalagem de 20 comprimidos: 9197053;

Embalagem de 60 comprimidos: 9197061

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

Data da primeira autorização: 10 de julho de 1975

Data da última renovação: 07 de dezembro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO