

Modelo de Bula – AstraZeneca

ACCOLATE®

zafirlucaste

20 mg

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Comprimidos revestidos de 20 mg. Embalagem com 28.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

zafirlucaste 20 mg

Excipientes q.s.p.1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose, hipromelose e povidona.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento: ACCOLATE é um medicamento que auxilia na prevenção de crises de asma e pertence a um grupo de medicamentos chamados antagonistas dos leucotrienos, mediadores da inflamação presente nos pulmões de samáticos. Isso significa que ele bloqueia os efeitos dos leucotrienos, substâncias presentes no pulmão que causam asma. ACCOLATE é usado para controlar os sintomas e evitar que sua asma piore.

Cuidados de armazenamento: conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Prazo de validade: vide cartucho. **Não use medicamento com prazo de validade vencido.**

Gravidez e lactação: informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o término. Informar ao médico se está amamentando.

Cuidados de administração: siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não tome seus comprimidos durante as refeições. Os comprimidos de ACCOLATE devem ser tomados regularmente, mesmo que a asma não esteja lhe causando problemas. Procure tomar seus comprimidos no mesmo horário todos os dias. Caso você esqueça de tomar uma dose, tome-a o mais rápido possível ou tome a próxima dose normalmente. Nunca tome duas doses ao mesmo tempo. Não tome seus comprimidos durante as refeições.

Interrupção do tratamento: não interromper o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: a administração de ACCOLATE pode estar associada a dores de cabeça e problemas gastrointestinais. As seguintes reações foram relatadas em associação

com a administração de ACCOLATE: erupções na pele (incluindo formação de bolhas), reações alérgicas na pele (incluindo urticária, coceira (prurido) e inchaço), inchaço dos membros inferiores, manchas roxas, problemas de sangramento, ausência ou número insuficiente de glóbulos brancos (granulócitos) no sangue (agranulocitose), elevação de enzimas que avaliam a função do fígado no sangue (transaminases), hepatite (inflamação do fígado) sintomática com e sem aumento de bilirrubina (pigmento amarelo) no sangue, hepatite fulminante, insuficiência hepática, infecções em pacientes idosos, dores nas articulações não-específicas e dores musculares não-específicas.

Se você sentir qualquer um destes sintomas, informe ao seu médico imediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias: enquanto estiver em tratamento com **ACCOLATE**, não tome outro medicamento sem o consentimento de seu médico.

Contra-indicações e precauções: o produto não deve ser utilizado por pacientes alérgicos ao zafirlucaste ou a qualquer um dos componentes da fórmula. Informe seu médico se você alguma vez já foi comunicado que tem problemas no fígado. Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir autos e operar máquinas: não existem evidências de que **ACCOLATE** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS CARACTERÍSTICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

A produção de leucotrienos e sua ligação aos receptores celulares têm sido consideradas na fisiopatologia da asma. Os efeitos incluem contração do músculo liso, edema das vias aéreas e atividade celular alterada, associados a um processo inflamatório que inclui a migração de eosinófilos para o pulmão. Esses efeitos contribuem para os sinais e sintomas da asma. **ACCOLATE** age como um antiinflamatório, reduzindo o efeito desses mediadores pró-inflamatórios.

O zafirlucaste é um antagonista competitivo peptídico oral potente e altamente seletivo de LTC₄, LTD₄ e LTE₄, componentes da substância de reação lenta da anafilaxia. Estudos *in vitro* demonstraram que o zafirlucaste antagoniza, no mesmo grau, a atividade contrátil de todos os três leucotrienos peptídicos (leucotrienos C₄, D₄ e E₄) no músculo liso das vias aéreas humanas. Estudos em animais demonstraram que o zafirlucaste é eficaz na prevenção do aumento da permeabilidade vascular induzido pelos leucotrienos, o que leva ao edema das vias aéreas e inibe o influxo de eosinófilos nas vias aéreas induzido pelos leucotrienos.

A especificidade de **ACCOLATE** foi demonstrada nos estudos clínicos por sua ação nos receptores de leucotrienos e não nos receptores de prostaglandinas, tromboxanos, histamínicos e colinérgicos.

Em estudos clínicos, foi demonstrado que **ACCOLATE** possui propriedades antiinflamatórias. A administração de **ACCOLATE** durante 5 dias reduziu os componentes celulares e não-celulares da inflamação das vias aéreas induzida pelo estímulo com antígenos. Em um estudo placebo-controlado em que a broncoprovocação segmentar com alérgenos foi seguida pela lavagem broncoalveolar 48 horas mais tarde, o zafirlucaste reduziu a elevação de basófilos, linfócitos e histamina e diminuiu a produção de superóxidos estimulada por macrófagos alveolares. **ACCOLATE** atenuou a elevação na hiperreatividade

brônquica que se segue ao estímulo com alérgenos inalados e a broncoconstrição induzida pelo fator ativador de plaquetas. Além disso, a sensibilidade à metacolina diminuiu com a administração a longo prazo de 20 mg de zafirlucaste, duas vezes ao dia. Adicionalmente, em estudos clínicos que avaliaram o tratamento crônico com **ACCOLATE**, a função pulmonar medida no vale dos níveis plasmáticos, mostrou melhora em relação ao valor basal consistente com uma redução sustentada da obstrução causada pelo componente inflamatório.

ACCOLATE apresenta uma inibição, dose-dependente da broncoconstrição induzida pelo leucotrieno D₄ inalado. Os pacientes asmáticos são aproximadamente 10 vezes mais sensíveis à atividade broncoconstritora do leucotrieno D₄ inalado. Uma dose oral única de **ACCOLATE** pode permitir ao paciente asmático inalar 100 vezes mais leucotrieno D₄ e produz uma proteção significativa em 12 e 24 horas. **ACCOLATE** inibe a broncoconstrição causada por vários tipos de estímulo, como a resposta ao dióxido de enxofre, exercícios físicos e ar frio. **ACCOLATE** atenua a fase precoce e tardia da reação inflamatória causada por vários antígenos, como grama, pêlos de gato, Ambrosia (planta que libera pólen) e antígenos mistos. Em alguns pacientes, **ACCOLATE** impede completamente o início das crises de asma induzidas por exercícios físicos e alérgenos.

Em pacientes asmáticos que não estão controlados adequadamente com um tratamento beta-agonista (administrado quando necessário), **ACCOLATE** é indicado como tratamento de manutenção de primeira linha. Em pacientes sintomáticos, **ACCOLATE** melhora os sintomas (reduzindo os sintomas asmáticos noturnos e diurnos), melhora a função pulmonar, reduz a necessidade de medicamentos beta-agonistas concomitantes e reduz a incidência de exacerbações.

Em estudos clínicos, houve um efeito de primeira dose significativo no tônus broncomotor basal, observado dentro de 2 horas após a administração, quando os picos de concentração plasmática ainda não tinham sido atingidos. Ocorreram melhoras iniciais nos sintomas de asma dentro da primeira semana e, com frequência, nos primeiros dias do tratamento com **ACCOLATE**.

ACCOLATE é administrado como tratamento por via oral em duas doses diárias e, conseqüentemente, isso pode ter importância particular em pacientes que podem apresentar dificuldades de adesão ou dificuldades de administração com tratamento de manutenção por via inalatória.

Propriedades Farmacocinéticas

Os picos de concentração plasmática de zafirlucaste são atingidos em aproximadamente 3 horas após a administração oral de **ACCOLATE**.

Depois da administração de duas doses diárias de **ACCOLATE** (30 –a 80 mg, duas vezes ao dia), o acúmulo de zafirlucaste no plasma foi baixo (não detectável: 2,9 vezes os valores iniciais das doses; média: 1,45; mediana: 1,27). A meia-vida terminal de zafirlucaste é de aproximadamente 10 horas. As concentrações plasmáticas de zafirlucaste no estado de equilíbrio foram proporcionais à dose e previsíveis a partir dos dados farmacocinéticos de dose única.

A farmacocinética de zafirlucaste em adolescentes e adultos com asma foi semelhante à encontrada em adultos saudáveis do sexo masculino. Quando ajustada para o peso corpóreo, a farmacocinética de zafirlucaste não é significativamente diferente entre homens e mulheres.

A administração de **ACCOLATE** com alimentos aumentou a variabilidade na biodisponibilidade de zafirlucaste e reduziu a biodisponibilidade na maioria dos indivíduos (75%). A redução líquida foi de aproximadamente 40%.

O zafirlucaste é metabolizado extensivamente. Depois de uma dose marcada radioativamente, a excreção urinária responde por aproximadamente 10% da dose e a excreção fecal responde por 89%. O zafirlucaste não é detectado na urina. Em um teste padrão de atividade *in vitro* foi verificado que os metabólitos identificados no plasma humano são pelo menos 90 vezes menos potentes do que o zafirlucaste.

Indivíduos idosos e indivíduos com cirrose alcoólica estável apresentaram um aumento de aproximadamente duas vezes na $C_{m\acute{a}x}$ e AUC (área sob a curva) em comparação com indivíduos normais que receberam as mesmas doses de **ACCOLATE**.

Não há diferenças significativas na farmacocinética de zafirlucaste entre pacientes com insuficiência renal e indivíduos normais.

O zafirlucaste apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas humanas de aproximadamente 99%, predominantemente albumina, no intervalo de concentração de 0,25 a 4,0 µg/ml.

Dados de segurança pré-clínica

Depois da administração de doses múltiplas superiores a 40 mg/kg/dia por mais de 12 meses, foi observado um aumento no fígado associado a alterações degenerativas gordurosas ou depósito de glicogênio em ratos, camundongos e cães. Foram identificados agregados histiocíticos em vários tecidos de cães.

Camundongos machos que receberam 300 mg/kg de zafirlucaste por dia apresentaram uma incidência aumentada de adenomas hepatocelulares em comparação com os animais-controle. Os ratos que receberam 2.000 mg/kg de zafirlucaste por dia apresentaram uma incidência aumentada de papiloma de bexiga urinária em comparação com os animais-controle. O zafirlucaste não foi mutagênico em uma variedade de testes. Os dados referentes a ambos, camundongo e rato, demonstram grandes margens de segurança, um limiar claro acima do nível de dose sem efeito, a ausência de genotoxicidade e de restrição a qualquer espécie. Concluiu-se que a indução de tumor na bexiga em ratos e a indução de tumor no fígado em camundongos são provavelmente irrelevantes ao homem.

Não foram encontrados outros achados notáveis nos testes pré-clínicos.

INDICAÇÕES

ACCOLATE está indicado na profilaxia e no tratamento de manutenção da asma em adultos.

Nos pacientes asmáticos que não estão controlados adequadamente com um beta-agonista (administrado quando necessário), **ACCOLATE** está indicado como tratamento de manutenção de primeira linha. Nos pacientes sintomáticos, **ACCOLATE** melhora os sintomas (reduzindo os sintomas asmáticos noturnos e diurnos), a função pulmonar, reduz a necessidade de beta-agonistas concomitantes e reduz a incidência de exacerbações.

CONTRA-INDICAÇÕES

ACCOLATE não deve ser administrado a pacientes que já apresentaram hipersensibilidade ao zafirlucaste ou a qualquer componente da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

ACCOLATE deve ser tomado regularmente, para se obter um efeito benéfico, mesmo durante os períodos sem sintomas. O tratamento com **ACCOLATE** deve ser mantido normalmente durante as exacerbações agudas da asma.

Como ocorre com os esteróides e cromonas (cromoglicato dissódico, nedocromil de sódio) administrados por inalação, **ACCOLATE** não está indicado para uso na reversão do broncoespasmo nas crises agudas de asma.

ACCOLATE não foi avaliado no tratamento da asma instável ou lábil.

ACCOLATE não deve ser substituído abruptamente por corticosteróides administrados por via oral ou inalatória.

É necessária cautela no tratamento de pacientes com asma grave quando a redução de esteróides for considerada. Raramente, tais pacientes podem apresentar eosinofilia sistêmica, pneumonia eosinofílica ou algumas vezes com padrões clínicos de vasculite sistêmica, consistentes com a síndrome de Churg-Strauss. As

apresentações podem envolver vários sistemas corpóreos, incluindo, eritema por vasculite, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas ou neuropatia. Estes eventos geralmente foram associados a reduções na terapia oral com esteróides. Uma relação causal com ACCOLATE não foi estabelecida.

Podem ocorrer elevações nas transaminases séricas durante o tratamento com ACCOLATE. Essas elevações são normalmente assintomáticas e transitórias, mas podem representar uma evidência precoce de hepatotoxicidade, e foram muito raramente associadas com danos hepatocelulares mais graves, hepatite fulminante e insuficiência hepática, alguns dos quais resultaram em uma consequência fatal. Extremamente raros, casos de hepatite fulminante e insuficiência hepática foram relatados em pacientes, nos quais não foram observados sinais clínicos prévios ou sintomas de disfunção hepática.

Se ocorrerem sintomas ou sinais clínicos sugestivos de disfunção hepática (por exemplo: anorexia, náusea, vômito, dor no quadrante superior direito, fadiga, letargia, sintomas como os de gripe, aumento do fígado, prurido e icterícia), ACCOLATE deve ser descontinuado. As transaminases séricas, em particular a ALT, devem ser medidas imediatamente e o paciente deve ser tratado apropriadamente. Médicos podem considerar avaliar periodicamente a função hepática. Apesar de não ter sido comprovado que o teste periódico de transaminases séricas evita lesão hepática grave, geralmente se acredita que a detecção precoce da lesão hepática induzida por medicamento, seguida da suspensão imediata do tratamento com a substância suspeita, pode aumentar a probabilidade de recuperação. Os pacientes em que o tratamento com ACCOLATE foi descontinuado devido à hepatotoxicidade sem outra causa atribuível não devem ser novamente expostos ao ACCOLATE.

ACCOLATE não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática, incluindo cirrose hepática.

A segurança e a eficácia de ACCOLATE em crianças com menos de 5 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Não existem evidências de que ACCOLATE afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação

Em estudos em animais, zafirlucaste não produziu qualquer efeito aparente na fertilidade e não mostrou ter qualquer efeito tóxico seletivo ou teratogênico no feto. Entretanto, a segurança de ACCOLATE na gestação humana não foi estabelecida. Os riscos potenciais devem ser avaliados em relação aos benefícios da manutenção do tratamento durante a gestação e ACCOLATE deve ser usado durante a gestação apenas se for indubitavelmente necessário.

O zafirlucaste é excretado no leite materno humano. ACCOLATE não deve ser administrado a lactantes.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

ACCOLATE pode ser administrado com outros tratamentos usados rotineiramente na manutenção da asma e alergia. Esteróides administrados por inalação, broncodilatadores administrados por via oral e inalatória, antibióticos e anti-histamínicos são exemplos de agentes que foram usados concomitantemente com ACCOLATE sem interações adversas.

ACCOLATE pode ser administrado com contraceptivos orais sem interações adversas.

A administração concomitante com ácido acetilsalicílico (Aspirina) pode resultar em elevação de aproximadamente 45% dos níveis plasmáticos de zafirlucaste. É improvável que esse aumento esteja associado a efeitos clinicamente relevantes.

A administração concomitante com eritromicina resultará em redução nos níveis plasmáticos de zafirlucaste em aproximadamente 40%.

Em estudos clínicos, a administração concomitante com teofilina resultou em diminuição dos níveis plasmáticos de zafirlucaste em aproximadamente 30%, mas não houve efeito nos níveis plasmáticos de teofilina. Entretanto, durante monitoração pós-comercialização, houve raros casos de pacientes que apresentaram elevados níveis de teofilina quando administrada com ACCOLATE.

A coadministração com terfenadina resultou em uma diminuição de 54% na AUC para zafirlucaste, mas não houve efeito nos níveis plasmáticos de terfenadina.

A coadministração com varfarina resulta em um aumento de aproximadamente 35% no tempo máximo de protrombina. Assim sendo, recomenda-se a monitoração cuidadosa do tempo de protrombina quando ACCOLATE é coadministrado com varfarina. A interação provavelmente se deve a uma inibição do sistema da isoenzima citocromo P450 2C9 por zafirlucaste.

REAÇÕES ADVERSAS

A administração de ACCOLATE pode estar associada a cefaléias (comum) e distúrbios gastrointestinais (comum). Esses sintomas geralmente são leves.

As seguintes reações foram relatadas em associação com a administração de ACCOLATE:

- Comum: insônia, mal-estar.
- Incomum: erupções cutâneas, incluindo formação de bolhas, prurido e edema.
- Raro: reações de hipersensibilidade, incluindo urticária e angioedema, manchas roxas, distúrbios de sangramento e edema dos membros inferiores.
- Muito raro: agranulocitose.

As reações acima descritas foram geralmente resolvidas após a interrupção do tratamento.

Pouco freqüentemente, têm sido observados níveis elevados de transaminases séricas nos estudos clínicos realizados com ACCOLATE. As alterações foram resolvidas durante o tratamento contínuo ou após o seu término. Raramente, o perfil de transaminase foi consistente com hepatite induzida por medicamento a qual se resolveu após interrupção do tratamento com ACCOLATE.

Durante experiência pós-comercialização, ocorreram raros relatos de hepatite sintomática, com e sem hiperbilirrubinemia, associada ao uso de ACCOLATE. Esses casos geralmente se resolveram após a interrupção da terapia com ACCOLATE. A maioria predominante destes casos foi relatada em mulheres. Muito raramente, foram relatadas hepatite fulminante e insuficiência hepática, algumas vezes com consequência fatal.

Raramente, hiperbilirrubinemia sem outros testes de função hepática elevados também foi associada ao uso de ACCOLATE.

Em estudos clínicos placebo-controlados, foi observada uma elevada incidência de infecções (comum) em pacientes idosos tratados com ACCOLATE. As infecções geralmente foram leves, afetando predominantemente o trato respiratório e não foi necessária a suspensão do tratamento com ACCOLATE.

Artralgia não-específica e mialgia não-específica foram relatadas raramente em associação com ACCOLATE.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

ACCOLATE é usado para prevenir as crises de asma e, conseqüentemente, deve ser tomado continuamente.

Como os alimentos podem reduzir a biodisponibilidade de zafirlucaste, **ACCOLATE** não deve ser ingerido com as refeições.

Adultos e crianças com 12 anos ou mais

O tratamento deve ser iniciado com a dose de 20 mg duas vezes ao dia. A dose de manutenção habitual é de 20 mg duas vezes ao dia. O aumento da dose para um máximo de 40 mg duas vezes ao dia pode produzir benefícios adicionais. A dose máxima recomendada não deve ser excedida.

Pacientes idosos: a depuração de zafirlucaste é reduzida em pacientes idosos (mais de 65 anos de idade), de modo que os valores da $C_{máx}$ e da AUC são aproximadamente o dobro dos encontrados em adultos mais jovens. Entretanto, o acúmulo de zafirlucaste não é evidente em pacientes idosos. Em estudos clínicos, os pacientes idosos tratados com uma dose de 20 mg, duas vezes ao dia, não apresentaram um aumento na incidência global de reações adversas, nem foram retirados do estudo devido a eventos adversos. O tratamento pode ser iniciado com a dose de 20 mg duas vezes ao dia e ajustada de acordo com a resposta clínica.

Crianças: a segurança e a eficácia de **ACCOLATE** em crianças com menos de 5 anos ainda não foram estabelecidas.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência hepática: **ACCOLATE** não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática, incluindo cirrose hepática.

SUPERDOSAGEM

Foram recebidos relatos de superdosagem com **ACCOLATE**. Em relatos com doses excessivas de **ACCOLATE**, não foram observados sintomas significativos. A remoção do excesso de medicação por lavagem gástrica pode ser útil. O tratamento deve ser de suporte.

PACIENTES IDOSOS

Vide Posologia.

MS - 1.1618.0065

Farm. Resp.: Dra. Daniela M. Castanho - CRF-SP nº 19.097

Fabricado por: AstraZeneca UK Limited – Macclesfield – Cheshire – Reino Unido

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Indústria Brasileira

Nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

ACC001

Logo do SAC: 0800-0145578