Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN N° 2939

BUENOS AIRES, 09 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010676-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ACCOLATE / ZAFIRLUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, aprobada por Certificado Nº 46.381.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN N° 2939

Que a fojas 219 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada ACCOLATE / ZAFIRLUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg, aprobada por Certificado Nº 46.381 y Disposición Nº 3543/97, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 160 a 180 (prospectos) y 201 a 218 (información para el paciente).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3543/97 los prospectos autorizados por las fojas 160 a 166 y la información para el paciente autorizada por las fojas 201 a 206, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de

modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 46.381 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-010676-13-6

DISPOSICIÓN Nº

nc 2939

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....2.9.3..9a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 46.381 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ACCOLATE / ZAFIRLUKAST, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3543/97.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001232-97-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1748/10.-	Prospectos de fs. 160 a 180, e información para el paciente de fs. 201 a 218, corresponde desglosar de fs. 160 a 166 y 201 a 206.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 46.381 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....09 MAY 2014.....del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-010676-13-6

DISPOSICIÓN Nº 2939

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

AstraZeneca

2939

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ACCOLATE

ZAFIRLUKAST 20 mg
Comprimidos recubiertos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.

- Conserve este prospecto Puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted. No se lo de a otras personas. Puede perjudicarles, incluso si presentan los mismos síntomas que los suyos.
- Si alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es Accolate y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar Accolate
3. ¿Cómo tomar Accolate?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Accolate
6. Información adicional

1. ¿Qué es Accolate y para qué se utiliza?

Accolate contiene un principio activo denominado zafirlukast. Pertenece a un grupo de medicamentos denominado "antagonistas de leucotrienos". Esto significa que reduce los efectos de los "leucotrienos". Estas son sustancias que existen en forma natural en el pulmón y que pueden causar asma.

- Accolate se usa para controlar los síntomas del asma.
- También se usa para prevenir que el asma empeore.

No tome Accolate para tratar los ataques de asma repentinos (agudos). Su médico le proporcionará otros medicamentos para tratar los ataques repentinos.

2. Antes de tomar Accolate:

No tome Accolate si Ud:

- Es alérgico (hipersensible) al zafirlukast o a cualquiera de los demás componentes de Accolate (enumerados en la sección 6: Información adicional).
- Alguna vez ha tenido problemas hepáticos.
- Ha tenido problemas hepáticos causados por tomar Accolate.

No tome Accolate si experimenta alguna de las circunstancias anteriores. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Accolate.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Tenga especial cuidado con Accolate
Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Accolate si Ud.:

- Es un fumador. Esto podría afectar la cantidad de Accolate que usted necesita tomar.
- Tiene problemas renales.

Si no está seguro de si lo anterior le aplica, consulte con su médico antes de tomar Accolate.

Si usted es internado en un hospital informe al personal médico que está tomando Accolate.

Uso de otros medicamentos:
Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los adquiridos sin receta médica y plantas medicinales. Esto es debido a que Accolate puede afectar a la forma en que actúan algunos medicamentos, y otros medicamentos pueden tener efecto sobre Accolate.

En particular, informe a su médico si está tomando alguna de los siguientes medicamentos:

- Teofilina (utilizado para tratar el asma).
- Eritromicina (un antibiótico).
- Terfenadina (utilizados para tratar la fiebre del heno).
- Warfarina (usado para diluir la sangre).
- Aspirina (si usted la toma frecuentemente como analgésico).

Embarazo y lactancia:
- Consulte a su médico antes de tomar Accolate si está embarazada o intenta quedar embarazada. Su médico decidirá si puede tomar Accolate durante este tiempo.
- No tome Accolate si está en período de lactancia.

Conducir y usar herramientas y máquinas:
Probablemente Accolate no afecte su capacidad para conducir o usar herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo tomar Accolate?

Tome siempre Accolate exactamente como su médico se lo indique. Lea el rótulo del envase para recordar lo que el dijo el médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Accolate no debe administrarse a niños menores de 12 años de edad.

Si usted ha estado tomando otros medicamentos para el asma, no deje de tomarlos salvo que su médico le indique que puede hacerlo.

Tomar este medicamento:
- Tome Accolate todos los días como se lo indique su médico.
- La dosis habitual es un comprimido de 20 mg dos veces al día. Esto generalmente es un comprimido al comienzo del día y otro comprimido como lo último de la noche.
- Trate de tomar su medicamento a la misma hora cada día.
- Trague cada comprimido entero con un vaso de agua.
- No tome los comprimidos con las comidas.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

Si su asma empeora mientras está tomando Accolate, deberá seguir la recomendación de su médico para tratar los ataques repentinos de asma (agudos); y consulte a su médico lo antes posible.

Si toma más Accolate de lo que debiera
Si toma más Accolate de lo que le indicó su médico, consulte con su médico.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT.
Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 4874000. Emergencia: 1722.

Si olvida tomar Accolate
- Si olvida tomar una dosis, tómela tan pronto lo recuerde. Sin embargo, si ya es tiempo para la próxima dosis, omita la dosis olvidada.
- No tome una dosis doble (dos dosis al mismo tiempo) para compensar la dosis olvidada.

Interrumpir Accolate
- Siga tomando Accolate incluso cuando su asma no le esté causando ningún problema.
- No deje de tomar los comprimidos cuando se siente bien, salvo que su médico se lo indique.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Accolate puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimenten.
Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento.

Reacciones alérgicas: (poco frecuentes, afectan a 1 de cada 10 usuarios en 100 personas)
Estos signos incluyen:
- Erupción en la piel y picazón.
- Hinchazón alrededor de los labios, cara, lengua y garganta.

Si alguno de estos efectos adversos ocurre, **deje de tomar Accolate e informe a su médico inmediatamente.**

Problemas hepáticos:
Accolate podría afectar su hígado. Estos efectos hepáticos van desde los más comunes y no serios como el aumento de las enzimas hepáticas detectadas por análisis de sangre hasta afecciones serias muy raras como la insuficiencia hepática. Un número muy pequeño de personas murieron por insuficiencia hepática.

Su médico puede pedirle que se haga análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Accolate para comprobar si hay algún problema hepático.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

Los signos de problemas hepáticos incluyen:
- Color amarillo en su piel o en lo blanco de sus ojos (ictericia).
- Dolor en el lado derecho de su estómago y justo debajo de las costillas.

Si experimenta alguno de estos signos, deje de tomar Accolate e **informe a su médico inmediatamente.**

Si usted experimenta alguno de los siguientes síntomas, que no desaparecen, también puede significar que tiene problemas hepáticos:
- Pérdida de apetito.
- Sensación de picazón.
- Sensación de cansancio, falta de energía o sensación como de tener gripe.
- Sensación de sentirse enfermo o estar realmente enfermo.

Si usted experimenta alguno de estos signos, y no desaparece, **consulte con su médico.**

Infección: (muy frecuente, afectan a más de 1 de cada 10 personas)
Los signos incluyen:
- Fiebre alta que no se desaparece.
- Dolores de garganta frecuentes.

Si usted experimenta alguno de estos signos, **consulte con su médico.**

Problemas de sangre: (raros, afectan de 1 a 10 de cada 10000 personas)
Los signos incluyen:
- Trastornos de sangrado, incluyendo períodos menstruales abundantes.
- Recuento bajo de plaquetas.

Problemas de sangre: (no se conocen (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles))
- Hematomas con facilidad.
- Fiebre alta que no desaparece.

Si usted experimenta alguno de estos signos, **consulte con su médico.**

Afecciones inusuales:
La afeccines inusuales denominadas "síndrome de Churg-Strauss" y "neumonía eosinofílica" se han observado en un número muy pequeño de personas que toman Accolate para el asma. Los signos incluyen una combinación de lo siguiente:
- Sinusitis. Esto puede causar una sensación de plenitud en la nariz, las mejillas y detrás de los ojos.
- Sentirse como si tuviera gripe.
- Sentirse cada vez más sin aliento.
- Dolor en la zona del estómago o el intestino.
- Erupción en la piel.
- Sensación de "alfileres y agujas" o entumecimiento de los brazos o las piernas.

Si usted experimenta alguno de estos signos, **consulte con su médico.**

- **Otros posibles efectos adversos:**

Frecuentes (afectan a menos de 1 de cada 10 personas)
- Problemas estomacales e intestinales, como náuseas y vômitos, diarrea o dolor estomacal. Estos efectos son generalmente leves.
- Dolor de cabeza. Esto es generalmente leve.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

- Dolor en los músculos.

Poco frecuente (afectan a menos de 1 de cada 100 personas)
- Hinchazón.
- Dificultad para dormir.
- Dolor en las articulaciones.
- Sensación de incomodidad o sensación de malestar general.

Si alguno de los efectos adversos se torna grave o si experimenta algún efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico..

5. Conservación de Accolate.

- Mantenga los comprimidos en un lugar seguro fuera del alcance y vista de los niños.
- Conservar por debajo de los 25°C.
- Conserve los comprimidos en su envase original.
- No utilice Accolate después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Consulte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no necesita. Esto ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Información adicional

Composición de Accolate
El principio activo es zafirlukast. Cada comprimido contiene 20 mg de zafirlukast.

Los otros componentes son Croscarmelosa sódica; Lactosa; Celulosa microcristalina; Polividona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio.

PRESENTACION: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Venta bajo receta

País de procedencia: Francia

Elaborado en: AstraZeneca, Parc Industrie Pompelle, Chemin Devrilly, Box 1050, 51689 Reims Cedex 2, Francia.

Acondicionado en: AstraZeneca Limited, Alderey House 6, Alderey Park, Cheshire, Reino Unido.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

AstraZeneca

Industria ...

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A. -** Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-124. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.381. Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: AstraZeneca S.A., Yaguarón 1407/ 1205. Tel: 29018900 - D.T.: Cecilia Rico.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. MESA DE ENTRADAS FOLIO 160

AstraZeneca

PROYECTO DE PROSPECTO

ACCOLATE
ZAFIRLUKAST 20 mg
Comprimidos recubiertos

Industria ... Venta bajo receta

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido recubierto contiene: Zafirlukast 20 mg. Excipientes: Croscarmelosa sódica; Lactosa; Celulosa microcristalina; Polividona; Estearato de magnesio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Código ATC: R03D C01
Antagonistas del receptor de leucotrienos.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
Accolate está indicado para el tratamiento del asma.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
Los leucotrienos (LTC_4, LTD_4 Y LTE_4) son eiconasoides inflamatorios potentes liberados de diversas células incluyendo mastocitos y eosinófilos. Estos mediadores pro-asmáticos importantes se unen a los receptores de leucotrienos que se encuentran en las vías respiratorias.
La producción de leucotrienos y la ocupación del receptor han sido implicadas en la fisiopatología del asma. Los efectos incluyen contracción del músculo liso, edema de las vías respiratorias y actividad celular alterada asociada con el proceso inflamatorio, incluyendo migración de eosinófilos en el pulmón.
Accolate es un péptido activo por vía oral, antagonista competitivo y altamente selectivo del receptor de los leucotrienos LTC_4, LTD_4 y LTE_4, componentes de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia. Los estudios in vitro han mostrado que Accolate antagoniza, con igual magnitud, la actividad contráctil de los tres leucotrienos péptidos (leucotrienos C_4, D_4 y E_4), , sobre el músculo liso de las vías respiratorias en humanos. Los estudios en animales han mostrado que Accolate es eficaz en la prevención de los aumentos en la permeabilidad vascular inducidos por los leucotrienos péptidos, que incrementa el edema en las vías respiratorias, e inhibe la migración de eosinófilos inducida por los leucotrienos péptidos a dichas vías.
La especificidad de Accolate ha sido demostrada por su acción sobre los receptores de leucotrienos y no sobre los receptores de prostaglandinas, tromboxano, colinérgicos e histamina.
En un estudio controlado con placebo, en el cual tras la broncoprovocación segmental con alergeno se realizó un lavado broncoalveolar a las 48 horas, zafirlukast disminuyó el aumento de basófilos, linfocitos e histamina y redujo la producción estimulada de superóxido por los macrófagos alveolares.
Accolate atenuó el aumento de la hiperreactividad bronquial que se origina tras la estimulación con alérgeno inhalado. Además, la sensibilidad a la metacolina se redujo con tratamiento prolongado de Accolate 20 mg dos veces al día

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 160 MESA DE ENTRADAS

Adicionalmente, en estudios clínicos que evaluaban la terapia crónica con Accolate, cuando los niveles plasmáticos se encontraban en los valores más bajos la función pulmonar , mostró mejorías sostenidas sobre la línea basal.
Accolate muestra una inhibición, dosis dependiente, de la broncoconstricción inducida por el LTD_4. Los pacientes asmáticos son aproximadamente 10 veces más sensibles a la actividad broncoconstrictora de LTD_4. Una dosis oral única de Accolate puede permitir que un paciente asmático inhale 100 veces más LTD_4, mostrando una protección significativa a las 12 y 24 horas.
Accolate inhibe la broncoconstricción causada por numerosas clases de estímulos, tales como la respuesta al dióxido de sulfuro, ejercicio y aire frío. Accolate atenúa las fases temprana y tardía de la reacción inflamatoria causada por varios antígenos, tales como hierba, caspa de gato, ambrosía y antígenos mixtos.
En pacientes asmáticos no controlados adecuadamente con ß-agonistas "a demanda", Accolate mejora los síntomas (reduciendo los síntomas asmáticos diurnos y nocturnos), mejora la función pulmonar, reduce la necesidad de medicación ß-agonista concomitante y la incidencia de exacerbaciones. Se observaron beneficios similares en pacientes con asma más grave tratados con altas dosis de esteroides inhalados.
En estudios clínicos, se observó un efecto significativo sobre el tono broncomotor basal, observado dentro de las 2 horas siguientes a la primera dosis cuando las concentraciones plasmáticas máximas no se habían alcanzado todavía. Las mejorías iniciales en los síntomas asmáticos se produjeron dentro de la primera semana y, a menudo, en los primeros días de tratamiento con Accolate.
Propiedades farmacocinéticas:
Las concentraciones plasmáticas máximas de zafirlukast se alcanzan aproximadamente dentro de las 3 horas después de la administración oral de Accolate.
La administración de Accolate con alimentos aumentó la variabilidad en la biodisponibilidad de zafirlukast y redujo la biodisponibilidad en la mayoría de los sujetos (75%). La reducción neta fue de un 40% aproximadamente.
Tras la administración de Accolate dos veces al día (30-80 mg dos veces día) la acumulación plasmática de zafirlukast fue baja (no detectable - 2,9 veces los valores de la dosis inicial; media 1,45; mediana 1,27). La vida media de zafirlukast es de aproximadamente 10 horas. Las concentraciones plasmáticas en estado estable de zafirlukast fueron proporcionales a la dosis y predecibles a partir de los datos farmacocinéticos de dosis única.
Zafirlukast se metaboliza en forma extensa. Tras una dosis radiomarcada, la excreción urinaria supone aproximadamente el 10% de la dosis y la fecal, el 89%. Zafirlukast no se detecta en orina. Los metabolitos identificados en plasma humano fueron, al menos, 90 veces menos potentes que zafirlukast en un test de actividad estándar in vitro.
Zafirlukast presenta una unión a proteínas plasmáticas humanas de aproximadamente el 99%, predominantemente a albúmina, sobre el rango de concentración de 0,25-4,0 µg/ml.
Se realizaron estudios de farmacocinética en poblaciones especiales en un número relativamente pequeño de sujetos, y no se estableció la relevancia clínica de los siguientes datos cinéticos.
La farmacocinética de zafirlukast en adolescentes y adultos con asma fue similar a la de adultos hombres sanos. Al ajustar por peso corporal, la farmacocinética de zafirlukast no es significativamente diferente entre hombres y mujeres.
En ancianos y sujetos con cirrosis alcohólica estable, los valores para $C_{máx}$ y AUC aumentaron aproximadamente 2 veces comparado con los de los sujetos normales tratados con las mismas dosis de Accolate.
No existen diferencias significativas en la farmacocinética de zafirlukast entre pacientes con alteración renal leve y sujetos normales. Sin embargo, no se dispone de datos concluyentes

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

en pacientes con alteración renal moderada a grave, por consiguiente se recomienda precaución si se usa en esta población de pacientes.

Datos preclínicos de seguridad:

En ratas, ratones y perros, después de dosis múltiples superiores a 40 mg/kg/día durante un periodo de hasta 12 meses, se observó agrandamiento del hígado asociado con un cambio graso/degenerativo o deposición de glucógeno. En un cierto número de tejidos de perro, se observaron agregados histiocíticos.

Los ratones macho tratados con 300 mg/kg de zafirlukast al día presentaron un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares comparado con los animales control. Las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día de zafirlukast presentaron un incremento en la incidencia de papilomas de la vejiga urinaria comparado con los animales control. Zafirlukast no mostró ser mutagénico en un rango de pruebas. La relevancia clínica de estos hallazgos durante el uso prolongado de Accolate en el hombre es incierta.

No se observaron otros resultados significativos en las pruebas pre-clínicas.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Accolate debe tomarse continuamente.

Adultos y niños a partir de 12 años de edad:

La dosificación es de un comprimido de 20 mg dos veces por día. Esta dosificación no debe excederse. Dosis más elevadas pueden asociarse con aumentos de una o más de las enzimas hepáticas consistentes con hepatotoxicidad.

Debido a que el alimento puede reducir la biodisponibilidad de zafirlukast, Accolate no debe tomarse con las comidas.

Ancianos:

El clearence de zafirlukast está reducido en pacientes geriátricos (>65 años), siendo los valores de la $C_{máx}$ y del AUC aproximadamente dos veces los de los adultos más jóvenes. Sin embargo, la acumulación de Accolate no es evidente en pacientes geriátricos. En ensayos clínicos, estos pacientes tratados con una dosis de 20 mg dos veces al día, no mostraron un incremento en la incidencia global de efectos adversos ni retiradas por causa de los mismos. Se puede iniciar la terapia con una dosis de 20 mg dos veces al día y ajustarla posteriormente de acuerdo con la respuesta clínica del paciente.

Niños:

No se ha determinado una experiencia clínica en cuanto al uso de Accolate en niños menores de 12 años de edad.

Hasta que no se disponga de información sobre seguridad, el uso de Accolate en niños está contraindicado.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal de leve a grave la experiencia es limitada (ver *Propiedades farmacocinéticas*), por lo que no se pueden dar recomendaciones de forma clara sobre la dosis. Por lo tanto, Accolate se debe utilizar con precaución en este grupo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

Accolate no debe administrarse a pacientes que hayan presentado previamente hipersensibilidad al producto o a alguno de los componentes.

Accolate está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o cirrosis; no se ha estudiado en pacientes con hepatitis o en estudios a largo plazo de pacientes con cirrosis.

Accolate está contraindicado en niños menores de 12 años de edad hasta que se disponga de información sobre seguridad.

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 163 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Accolate deberá ser tomado regularmente para obtener beneficios terapéuticos, incluso en períodos asintomáticos. La terapia con Accolate deberá continuarse normalmente durante las exacerbaciones agudas de asma.
Al igual que con corticoides y cromonas inhalados (cromoglicato disódico, nedocromil sódico), Accolate no está indicado para revertir el broncoespasmo en los ataques asmáticos agudos.
Accolate no ha sido evaluado en el tratamiento del asma inestable o lábil (sensible). Los corticoides inhalados y orales no deben interrumpirse bruscamente después del inicio del tratamiento con Accolate.
En pacientes con asma que reciben antileucotrienos, incluyendo Accolate, raramente puede presentarse eosinofilia sistémica o neumonía eosinofílica, que puede manifestarse clínicamente como vasculitis sistémica relacionada con el sindrome de Churg-Strauss. Estas manifestaciones pueden afectar a distintos órganos, incluyendo erupción vasculítica, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardiacas o neuropatía. Estos episodios se han asociadousualmente, pero no siempre, con una reducción y/o retirada del tratamiento con corticoides. No se puede descartar ni establecer la posibilidad de que los antagonistas del receptor de leucotrienos, incluido Accolate, puedan estar asociados con la aparición del sindrome de Churg-Strauss. Si un paciente desarrolla condiciones eosinofílicas, o una enfermedad del tipo del síndrome de Churg-Strauss, el tratamiento con Accolate deber discontinuarse. No se debe realizar ninguna prueba de reexposición ni reiniciar el tratamiento.
Durante el tratamiento con Accolate, se pueden producir elevaciones de transaminasas séricas. Éstas son generalmente asintomáticas y transitorias, pero podrían representar evidencia precoz de hepatotoxicidad y muy raramente se han asociado con daño hepatocelular grave, hepatitis fulminante e insuficiencia hepática, resultando en desenlace mortal en algunos casos. Se han reportado casos extremadamente raros de hepatitis fulminante e insuficiencia hepática en pacientes sin síntomas o signos clínicos previos indicativos de disfunción hepática (ver *Reacciones adversas*).
Si se presentan síntomas o signos clínicos indicativos de disfunción hepática (por ejemplo, anorexia, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, letargo, síntomas similares a la gripe, aumento del tamaño del hígado, prurito e ictericia), el tratamiento con Accolate deberá discontinuarse. Las transaminasas séricas, particularmente ALT sérica, deben medirse inmediatamente y el paciente debe ser tratado en consecuencia.
Los médicos pueden considerar el valor de la evaluación rutinaria de la función hepática . La evaluación periódica de las transaminasas séricas no ha probado que prevenga la lesión seria pero se considera por lo general que la detección temprana de la lesión hepática inducida por el fármaco junto con el retiro inmediato del fármaco que se sospecha puede mejora la posibilidad de recuperación. Si la evaluación de la función hepática muestra evidencia de hepatotoxicidad, Accolate debe discontinuarse de inmediato y el paciente debe ser tratado en consecuencia.
Los pacientes a los que se retiró el tratamiento con Accolate debido a hepatotoxicidad no deben ser tratados nuevamente con Accolate.
Accolate 20 mg contiene 45 mg de lactosa monohidrato en cada comprimido. Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN: Accolate puede administrarse con otras terapias de manera rutinaria usadas en el tratamiento del asma y alergia. Los esteroides inhalados, broncodilatadores

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 169 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

inhalados y orales, antibióticos y antihistamínicos son ejemplos de fármacos que han sido co-administrados con Accolate sin interacción alguna.
Accolate puede ser administrado con anticonceptivos orales sin interacción adversa.
La coadministración con warfarina origina un aumento en tiempo máximo de protrombina en aproxidamente 35%. Por lo tanto, se recomienda que si Accolate es co-administrado con warfarina, el tiempo de protrombina debe ser estrechamente controlado. Probablemente la interacción se deba a una inhibición por parte de zafirlukast del sistema enzimático del citocromo P450 2C9.
En ensayos clínicos, la coadministración con teofilina originó una disminución en los niveles plasmáticos de zafirlukast en aproximadamente un 30%, pero sin afectar a los niveles de teofilina en plasma.Sin embargo, durante la farmacovigilancia post-comercialización, han existido casos raros de pacientes que experimentaron aumentos en los niveles de teofilina con la coadministración de Accolate.
La coadministración con terfenadina causó una disminución del 54% en el AUC para zafirlukast, pero sin efecto en los niveles plasmáticos de terfenadina.
La coadministración con el ácido acetilsalicilico ("aspirina", 650 mg cuatro veces al día) puede causar un aumento en los niveles plasmáticos de zafirlukast, en aproximadamente un 45%.
La coadministración con eritromicina causará disminución en los niveles plasmáticos de zafirlukast, en aproximadamente un 40%.
El clearance de zafirlukast en fumadores puede aumentar en aproximadamente un 20%.
En concentraciones de 10 microgramos/ml y mayores, zafirlukast causa aumentos en el dosaje de bilirrubina en el plasma animal. Sin embargo, no se ha mostrado que zafirlukast interfiera el dosaje de bilirrubina realizado con el método de la sal 2,5 diclorofenil diazonio en plasma humano.
Fertilidad, embarazo y lactancia:
No se estableció la seguridad de Accolate en el embarazo humano. En estudios realizados en animales, zafirlukast no presentó ningún efecto aparente en la fertilidad y no pareció tener ningún efecto teratogénico o tóxico selectivo en el feto. Los riesgos potenciales deben considerarse contra los beneficios de continuar la terapia durante el embarazo y Accolate debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.
Zafirlukast se excreta en la leche materna humana. Accolate no debe administrarse a madres que están amamantando.
Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:
No existe evidencia de que Accolate afecte la capacidad de conducir y utilizar maquinarias
Incompatibilidades: No conocidas.

REACCIONES ADVERSAS:
La administración de Accolate puede estar asociada con las siguientes reacciones adversas. Las reacciones están clasificadas de acuerdo a la frecuencia (muy frecuente ≥1/10, frecuente ≥1/100 a <1/10, poco frecuente ≥1/1000 a <1/100; raro ≥1/10000 a <1/1000, muy raro <1/10000, no se conoce (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)).
Infecciones e infestaciones:
Muy frecuente: Infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático:
Raro: Trastornos hemorrágicos incluyendo menorragia, tormbocitopenia[1]
No conocida: Agranulocitosis[1,2]
Trastornos del sistema inmune:
Poco frecuente: Hipersensibilidad[1]
Raro: Angioedema[1]

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 165 MESA DE ENTRADAS

Trastorno psiquiátrico:
Poco frecuente: Insomnio[1]
Trastorno del sistema nervioso:
Frecuente: Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales:
Frecuente: Náuseas, vómitos, dolor abdominal
Trastornos hepatobiliares:
Frecuente: Elevaciones en los niveles de la transaminasa
Poco frecuente: Hiperbilirrubinemia
Raro: Hepatitis
No se conoce: Hepatitis fulminante[2], insuficiencia hepática[2]
Trastornos de la piel y subcutáneos:
Frecuente: Erupción[1]
Poco frecuente: Urticaria[1], prurito[1]
Raro: Ampollas[1]
Trastornos músculo-esqueléticos y tejido conectivo:
Frecuente: Mialgia
Poco frecuente: Artralgia
Trastornos generales y condición del sitio de administración:
Poco frecuente: Edema[1], malestar[2]
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento:
Raro: Hematoma[1]
[1] Estos eventos se resolvieron generalmente después de discontinuar el tratamiento.
[2] La frecuencia se basa en los datos post-comercialización.
Efectos hepáticos:
En ensayos clínicos con ACCOLATE se ha observado una elevación de los niveles séricos de transaminasas. Estos cambios se resolvieron generalmente durante el tratamiento continuado o al discontinuar el mismo. En raras ocasiones el perfil de transaminasas estaba relacionado con una hepatitis de tipo medicamentosa, resolviéndose tras la discontinuación del tratamiento con Accolate.
La hiperbilirrubinemia sin elevación de los resultados de las pruebas de función hepática se asoció con el uso de Accolate.
Durante la experiencia post-comercialización se presentaron reportes raros de hepatitis sintomática, con y sin hiperbilirrubinemia, asociados con el uso de Accolate. Estos casos se resolvieron generalmente después de la discontinuación del tratamiento con Accolate. La mayoría de los casos se reportaron en mujeres (Ver *Advertencias y precauciones*).
Infección:
En estudios clínicos controlados con placebo, se ha observada una incidencia aumentada de infección en pacientes geriátricos tratados con Accolate. Estas infecciones fueron generalmente leves, afectando predominantemente al tracto respiratorio y no necesitando la retirada de la terapia con Accolate.

SOBREDOSIS:
La información es limitada con respecto a los efectos de sobredosis de Accolate en humanos.
El tratamiento debe ser de sostén. El lavado gástrico y/o la administración de carbón pueden ser considerados en casos específicos de sobredosis excesiva de Accolate.

En Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 166 MESA DE ENTRADAS

AstraZeneca

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

En Uruguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse de inmediato con el CIAT.
Hospital de Clínicas - Av. Italia s/n Tel: 4874000. Emergencia: 1722.

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos.

CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C, EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

País de procedencia: Francia

Elaborado en: AstraZeneca, Parc Industrie Pompelle, Chemin Devrilly, Box 1050, 51689 Reims Cedex 2, Francia.

Acondicionado en: AstraZeneca Limited, Alderey House 6, Alderey Park, Cheshire, Reino Unido.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.** - Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires.- Tel.: 0800-333-124. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 46.381. Directora Técnica: Nélida de Benedetti – Farmacéutica.

Importado, representado y distribuido en Uruguay por: AstraZeneca S.A., Yaguarón 1407/ 1205. Tel: 29018900 - D.T.: Cecilia Rico.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT Nro:

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.