



Zylcas

ZYLICAS
montelucaste de sódio

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg. Embalagem contendo 10 e 30 comprimidos revestidos.

USO ADULTO

VIA ORAL

Composição:

Cada comprimido revestido de 10 mg contém:
montelucaste de sódio10,4 mg (*)
excipientes (**) q.s.p.1 comprimido revestido
(*) equivalente a 10 mg de montelucaste
(**) excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, crospovidona, estearato de magnésio e opadry amarelo (hipromelose, hiprolose, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho).

II - INFORMAÇÃO AO PACIENTE

ZYLICAS é um medicamento para o tratamento da asma que age como antagonista do receptor de leucotrienos. Os leucotrienos são substâncias produzidas por células sanguíneas, que causam estreitamento, inchaço das vias aéreas e também causam os sintomas alérgicos. Com o bloqueio da ação dos leucotrienos, os sintomas alérgicos e da asma melhoram e as crises de asma são prevenidas. Conservar o medicamento na embalagem original na temperatura ambiente (entre 15 e 30°). Ao adquirir o medicamento, confira sempre o prazo de validade impresso na parte externa da embalagem. O prazo de validade deste medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação. Nunca use medicamento com prazo de validade vencido; além de não obter o efeito desejado, pode prejudicar a sua saúde.

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

Informar ao médico se está amamentando.

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

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

É importante que você continue tomando ZYLICAS diariamente conforme prescrito pelo médico, ainda que não apresente sintomas ou mesmo durante uma crise de asma. Se os sintomas da asma piorarem, você deve contatar seu médico imediatamente. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis. As mais comuns relatadas nos estudos foram: dor abdominal, dor de cabeça, sede, diarreia, hiperatividade, asma, pele escamosa ou prurido e erupção cutânea. Estas reações geralmente são leves e ocorreram tanto em pacientes tratados com montelucaste quanto em pacientes tratados com placebo (comprimido que não contém medicação).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

De maneira geral, ZYLICAS não interfere com outros medicamentos que você esteja tomando. Entretanto, é importante que você informe seu médico sobre todos os medicamentos que você esteja tomando ou que pretenda tomar, incluindo aqueles sem prescrição médica. O montelucaste é contra-indicado para casos de hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

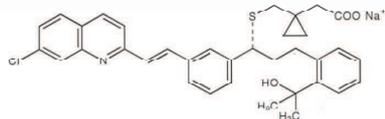
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO; PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE

ZYLICAS não é indicado para o tratamento das crises agudas de asma. Se ocorrer uma crise, você deve seguir as instruções dadas pelo seu médico para esta situação.

III - INFORMAÇÕES TÉCNICAS

DESCRIÇÃO

ZYLICAS é um antagonista do receptor de leucotrienos seletivo e ativo por via oral, que inibe o receptor de leucotrienos cisteínicos CysLT1. A fórmula química do montelucaste de sódio é: sal monossódico do ácido [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil) etil] fenil]-3-[2-(1-hidróxi-1-metiletil) fenil]propil]tio]metil] ciclopropano acético. A fórmula empírica é C₃₅H₃₅ClN₃O₃Na e seu peso molecular é de 608,18. Sua fórmula estrutural é apresentada a seguir:



O montelucaste de sódio é um pó branco a quase branco, higroscópico, opticamente ativo, livremente solúvel em etanol, metanol e água e praticamente insolúvel em acetona nítrola.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

Mecanismo de Ação

Os leucotrienos cisteínicos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) são potentes eicosanóides inflamatórios, produtos do metabolismo do ácido araquidônico, e liberados de várias células, incluindo mastócitos e eosinófilos. Esses importantes mediadores pró-asmáticos ligam-se aos receptores de leucotrienos cisteínicos (CysLT). O receptor CysLT tipo 1 (CysLT1) encontra-se nas vias aéreas de humanos (incluindo as células musculares lisas e macrófagos da via aérea) e em outras células pró-inflamatórias (incluindo eosinófilos e determinadas células-tronco mielóides). Os CysLT foram correlacionados com a fisiopatologia da asma e da rinite alérgica. Na asma, os efeitos mediados pelos leucotrienos, inclusive um número de ações nas vias aéreas, incluem broncoconstrição, secreção de muco, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de eosinófilos. Na rinite alérgica, os CysLT são associados aos sintomas e liberados da mucosa nasal depois da exposição ao alérgeno durante as fases de reação precoce e tardia. A provocação intranasal com os CysLTs tem mostrado aumentar a resistência da via nasal e os sintomas da obstrução nasal. O montelucaste é um potente composto ativo por via oral, que melhora significativamente os

parâmetros da inflamação asmática. Com base nos bioensaios bioquímicos e farmacológicos, ele se liga com alta afinidade e seletividade ao receptor CysLT1 (preferindo-o a outros receptores farmacologicamente importantes das vias aéreas, tais como os receptores prostanoídes, colinérgicos ou β-adrenérgicos). O montelucaste inibe as ações fisiológicas do LTC₄, LTD₄ e LTE₄ no receptor CysLT1, sem atividade agonista.

Farmacocinética

Absorção

ZYLICAS é rápido e quase completamente absorvido após a administração oral. A concentração plasmática máxima média (C_{max}) dos comprimidos revestidos de 10 mg é atingida 3 horas (T_{max}) após a administração a adultos em jejum. A biodisponibilidade oral média é de 64%. A biodisponibilidade oral e a C_{max} não são influenciadas por uma refeição-padrão. A alimentação não tem influência clinicamente importante na administração crônica. Estudos clínicos demonstraram o perfil de segurança e a eficácia dos comprimidos revestidos de 10 mg, independentemente do horário de ingestão de alimentos.

Distribuição

A ligação do montelucaste às proteínas plasmáticas é superior a 99%. O volume de distribuição em estado de equilíbrio do montelucaste é de aproximadamente 8 a 11 litros. Estudos em ratos, que utilizaram montelucaste marcado radioativamente, demonstraram mínima distribuição pela barreira hematoencefálica. Além disso, as concentrações do material radiomarcado, 24 horas após a dose, foram mínimas em todos os outros tecidos.

Metabolismo

ZYLICAS é amplamente metabolizado. Em estudos nos quais se utilizou doses terapêuticas, as concentrações plasmáticas dos metabólitos do montelucaste, em estado de equilíbrio, são indetectáveis em adultos.

Estudos *in vitro* em microsossomos de fígado humano indicam que as isoenzimas do citocromo P450 3A4 e 2C9 estão envolvidas no metabolismo do montelucaste. Resultados de estudos posteriores *in vitro* em microsossomos de fígado humano demonstraram que as concentrações plasmáticas terapêuticas do montelucaste não inibem as isoenzimas 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ou 2D6 do citocromo P450.

Eliminação

A depuração plasmática do montelucaste é de aproximadamente 45 mL/min em adultos saudáveis.

Após uma dose oral de montelucaste marcado radioativamente, 86% da radioatividade foi recuperada em coletas fecais durante 5 dias e < 0,2% foi recuperada na urina. Considerando-se as estimativas da biodisponibilidade oral do montelucaste, isso indica que o montelucaste e seus metabólitos são excretados quase que exclusivamente pela bile. Em diversos estudos, a meia-vida plasmática média do montelucaste foi de 2,7 a 5,5 horas em jovens saudáveis. A farmacocinética do montelucaste é quase linear para doses de até 50 mg administradas por via oral. Nenhuma diferença na farmacocinética foi notada entre as doses administradas pela manhã ou à noite. Com a administração de 10 mg de montelucaste uma vez ao dia, houve pequeno acúmulo do medicamento inalterado no plasma (aproximadamente 14%).

Características Relacionadas aos Pacientes

Sexo

A farmacocinética do montelucaste é similar nos sexos masculino e feminino.

Idosos

O perfil farmacocinético e a biodisponibilidade oral de uma dose única de 10 mg de montelucaste são similares em jovens e idosos. A meia-vida plasmática do montelucaste é ligeiramente mais prolongada em idosos. Não é necessário ajuste posológico para idosos.

Raça

Diferenças farmacocinéticas relacionadas à raça não foram estudadas. Em estudos clínicos, não pareceu haver quaisquer diferenças em efeitos clinicamente importantes.

Insuficiência Hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a moderada e evidência clínica de cirrose apresentaram evidência de redução do metabolismo de montelucaste, que resultou em um aumento de aproximadamente 41% da área média sob a curva de concentração plasmática (AUC) do montelucaste, após uma dose única de 10 mg. A eliminação do montelucaste é ligeiramente prolongada quando comparada àquela observada em indivíduos saudáveis (meia-vida média de 7,4 horas). Não é necessário ajuste posológico para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Não há dados clínicos em pacientes com insuficiência hepática grave (Escore de Child-Pugh > 9).

Insuficiência Renal

Uma vez que o montelucaste e seus metabólitos não são excretados na urina, a farmacocinética do montelucaste não foi avaliada em pacientes com insuficiência renal. Não é recomendado ajuste posológico para esses pacientes.

Adolescentes e Pacientes Pediátricos

O perfil da concentração plasmática do montelucaste após administração de um comprimido revestido de 10 mg é similar em adolescentes com ≥ 15 anos de idade e em adultos jovens. O comprimido revestido de 10 mg é recomendado para pacientes ≥ 15 anos de idade.

INDICAÇÕES

O montelucaste 10 mg é indicado para a profilaxia e o tratamento crônico da asma em adultos, incluindo a prevenção de sintomas diurnos e noturnos, da broncoconstrição induzida pelo exercício e o tratamento de pacientes com asma sensíveis à aspirina.

O montelucaste é efetivo isoladamente ou em associação a outros medicamentos utilizados no tratamento da asma crônica. O montelucaste pode ser utilizado concomitantemente a corticosteróides inalatórios com efeitos aditivos no controle da asma e para reduzir a dose do corticosteróide inalatório e manter a estabilidade clínica.

O montelucaste é indicado para o alívio dos sintomas diurnos e noturnos da rinite alérgica em adultos, incluindo congestão nasal, rinorreia, prurido nasal e espirros; congestão nasal ao despertar, dificuldade de dormir e despertares noturnos; lacrimejamento e hiperemia ocular.

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer componente do produto.

PRECAUÇÕES

A eficácia oral de montelucaste para o tratamento das crises agudas de asma não foi estabelecida. Desta forma, os comprimidos de montelucaste não devem ser usados para o tratamento das crises agudas de asma. Os pacientes devem ser aconselhados a ter disponível medicamento de resgate adequado.

Apesar de as doses do corticosteróide inalatório usado concomitantemente poderem ser gradualmente reduzidas sob supervisão médica, montelucaste não deve substituir abruptamente o tratamento da asma crônica. A redução da dose do corticosteróide sistêmico em pacientes que recebem medicamentos para o tratamento da asma, inclusive antagonistas do receptor de leucotrienos, em casos raros, tem sido seguida pela ocorrência de um ou mais dos seguintes sintomas: eosinofilia, exantema vasculítico, piora dos sintomas pulmonares, complicações cardíacas e/ou neuropatia, às vezes diagnosticada como síndrome de Churg-Strauss, vasculite eosinofílica sistêmica. Embora a relação causal com o antagonismo do receptor de leucotrienos não tenha sido estabelecida, cautela e monitoramento clínico são recomendados quando a redução de corticosteróide é considerada em pacientes que recebem montelucaste.

Gravidez

O montelucaste não foi estudado em gestantes. O montelucaste deve ser usado durante a gravidez somente se claramente necessário.

Nutrizes

Não se sabe se montelukaste é excretado no leite humano. Como muitos medicamentos são excretados no leite humano, deve-se ter cautela quando montelukaste for administrado a nutrizes.

Uso Pediátrico

O montelukaste comprimidos revestidos de 10 mg não é indicado para uso em pacientes pediátricos.

Uso em Idosos

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de montelukaste.

Carcinogênese

Não foram observadas evidências de carcinogenicidade após a administração de doses orais até 200 mg/kg/dia em ratos, com duração de 106 semanas, ou doses orais até 100 mg/kg/dia com duração de 92 semanas em camundongos. Estas doses equivalem a 1.000 vezes e 500 vezes a dose recomendada para adultos humanos. *

Mutagênese

Demonstrou-se que o montelukaste não apresentou evidências de atividade genotóxica ou mutagênica nos seguintes ensaios: ensaio *in vitro* de mutagênese microbiana; ensaio de mutagênese em células de mamíferos V-79, com ou sem ativação metabólica; ensaio *in vitro* de clivagem alcalina em hepatócitos de ratos; ensaio *in vitro* de aberração cromossômica em células de ovário de hamster chinesa, com ou sem ativação enzimática; e no ensaio de aberração cromossômica em medula óssea de camundongos machos ou fêmeas.

Reprodução

A fertilidade e capacidade de reprodução não foram afetadas em estudos com ratos, após a administração de doses orais de até 800 mg/kg/dia em ratos ou após a administração de doses orais de até 100 mg/kg/dia em ratas. Estas doses equivalem, respectivamente, a 4.000 vezes a 500 vezes a dose recomendada para um adulto humano. *

Desenvolvimento

Nos estudos de toxicidade, não houve efeitos adversos relatados com doses de até 400 mg/kg/dia em ratos e com doses de até 100 mg/kg/dia em coelhos. Ocorreu exposição fetal ao montelukaste de sódio em ratos e coelhos e concentrações significantes de medicação foram observadas no leite de ratas lactantes.

* Com base em um paciente adulto com peso de 50 kg

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O montelukaste pode ser administrado com outros medicamentos usados rotineiramente para a profilaxia e o tratamento crônico da asma e para o tratamento da rinite alérgica. Em estudos de interações medicamentosas, a dose terapêutica recomendada de montelukaste não teve efeitos clinicamente importantes na farmacocinética dos seguintes medicamentos: teofilina, prednisona, prednisolona, contraceptivos orais (etinilestradiol/noretindrona 35 µg/1 mg), terfenadina, digoxina e varfarina.

Embora não tenham sido realizados outros estudos específicos de interação, montelukaste foi usado em estudos clínicos concomitantemente a ampla variedade de medicamentos comumente prescritos, sem evidência de interações clínicas adversas. Essas medicações incluíram hormônios tireoidianos, sedativos hipnóticos, agentes antiinflamatórios não esteroides, benzodiazepínicos e descongestionantes.

A área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do montelukaste diminuiu aproximadamente 40% em indivíduos para os quais foi administrado fenobarbital concomitantemente. Não é recomendado ajuste posológico para montelukaste.

REAÇÕES ADVERSAS

O montelukaste tem sido geralmente bem tolerado. As reações adversas, as quais foram usualmente leves, geralmente não requereram descontinuação da terapia. A incidência global das reações adversas relatadas com montelukaste foi comparável à do placebo.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com asma

O montelukaste foi avaliado quanto ao perfil de segurança em estudos clínicos que envolveram aproximadamente 2.600 pacientes adultos e adolescentes \geq 15 anos de idade. Em dois estudos com desenhos semelhantes, controlados com placebo durante 12 semanas, as únicas experiências adversas relatadas como relacionadas à medicação em \geq 1% dos pacientes trata dos com montelukaste e com incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo foram dor abdominal e cefaleia. A incidência destes eventos não foi significativamente diferente entre os dois grupos de tratamento.

Cumulativamente, nos estudos clínicos, foram tratados com montelukaste 544 pacientes durante 6 meses, no mínimo, 253 durante um ano e 21 durante dois anos. Com o tratamento prolongado, o perfil de experiências adversas não se alterou significativamente.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com rinite alérgica

Em estudos clínicos, montelukaste foi avaliado em 2.199 pacientes adultos a partir de 15 anos de idade no tratamento de rinite alérgica. O montelukaste administrado uma vez ao dia pela manhã ou à noite foi geralmente bem tolerado, com perfil de segurança similar ao do placebo. Em um estudo clínico controlado com placebo não foram relatadas experiências adversas como relacionadas à medicação em \geq 1% dos pacientes tratados com montelukaste e a uma incidência maior do que a observada em pacientes tratados com placebo. Em um estudo clínico, controlado com placebo, com 4 semanas de duração, o perfil de segurança foi consistente com o observado em estudos com 2 semanas de duração. Em todos os estudos, a incidência de sonolência foi similar à do placebo.

Experiências adversas relatadas após a comercialização

Foram relatadas as seguintes reações adversas adicionais, após a comercialização: reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia, angioedema, erupção cutânea, prurido, urticária e, muito raramente, infiltração eosinofílica hepática); anormalidades no padrão de sonhos e alucinações, sonolência, irritabilidade, agitação, insônia e muito raramente convulsão; náuseas, vômitos, dispênsia, diarreia; mialgia, incluindo câibras; aumento da propensão ao sangramento, hematoma; e edema.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

ZYLICAS deve ser administrado uma vez ao dia. Para asma, a dose deve ser administrada à noite. Para rinite alérgica, o horário da administração pode ser individualizado para atender às necessidades do paciente. Pacientes com asma e/ou rinite alérgica devem utilizar apenas um comprimido diariamente à noite.

Adultos e adolescentes a partir de 15 anos de idade com asma e/ou rinite alérgica

A posologia para pacientes a partir de 15 anos de idade é de 1 comprimido de 10 mg, diariamente.

Recomendações gerais

O efeito terapêutico de ZYLICAS sobre os parâmetros de controle da asma ocorre em 1 dia. Os comprimidos revestidos de montelukaste podem ser ingeridos com ou sem alimentos. Os pacientes devem ser aconselhados a continuar utilizando montelukaste quando a asma estiver controlada, bem como durante os períodos de exacerbação da asma.

Não é necessário ajuste posológico para pacientes idosos, pacientes com insuficiência renal ou com insuficiência hepática leve a moderada; também não são necessários ajustes posológicos em função do sexo dos pacientes.

Terapia com ZYLICAS e outros tratamentos para asma

ZYLICAS pode ser adicionado ao tratamento preexistente para a asma.

Redução em casos de terapia concomitante:

• Com broncodilatadores: O montelukaste pode ser adicionado ao esquema terapêutico de pacientes que não estão adequadamente controlados somente com broncodilatadores. Quando for obtida resposta clínica (geralmente após a primeira dose), a terapia com broncodilatadores pode ser reduzida, conforme tolerado pelo paciente.

• Com corticosteroides inalatórios: o tratamento com montelukaste proporciona benefícios clínicos adicionais a pacientes tratados com corticosteroides inalatórios. As doses de corticosteroides podem ser reduzidas de acordo com a tolerabilidade do paciente, porém gradualmente e sob supervisão médica. Em alguns pacientes, a dose de corticosteroides inalatórios pode ser gradualmente abolida. O montelukaste não deve substituir abruptamente os corticosteroides inalatórios.

SUPERDOSAGEM

Não existem informações específicas disponíveis sobre o tratamento da superdosagem com montelukaste. Em estudos de asma crônica, montelukaste foi administrado em doses de até 200 mg/dia para pacientes adultos durante 22 semanas e, em estudos de curta duração, em doses de até 900 mg/dia por aproximadamente 1 semana, sem que tenham ocorrido experiências adversas clinicamente importantes.

Os achados clínicos e laboratoriais foram consistentes com o perfil de segurança em pacientes adultos e em adolescentes. Na maioria dos casos de superdosagem, não houve experiências adversas relatadas. As experiências adversas mais freqüentemente observadas foram sede, sonolência, midríase, hiperemesia e dor abdominal. Não se sabe se o montelukaste é dializável por hemodiálise ou diálise peritoneal.

PACIENTES IDOSOS

Em estudos clínicos, não houve diferenças relacionadas à idade no perfil de segurança e eficácia de montelukaste.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.5651.0041

Farmacêutica Responsável: Ana Luísa Coimbra de Almeida - CRF RJ - nº 13227

Fabricado por: CADILA HEALTHCARE LIMITED

Sarkhej-Bavla N.H. Nº 8 A – Moraya, Tal Sanand

Dist. Ahmedabad 382 210 Índia

Zydus Nikkho

Importado por: ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.

Estrada Governador Chagas Freitas nº 340 – Ilha do Governador – Rio de Janeiro/RJ

CEP: 21932-820

CNPJ: 05.254.971/0001-81



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Nº LOTE, FABRICAÇÃO e VALIDADE:

Vide Cartucho

VERSÃO 02

208961