

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Accolate, 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Zafirlukastum

Jedna tabletkę zawiera 20 mg zafirlukastu.

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Preparat Accolate jest wskazany w leczeniu astmy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Preparat Accolate należy stosować bez przerwy.

Pokarm zmniejsza biodostępność zafirlukastu, dlatego leku nie należy zażywać razem z posiłkiem. Lek należy zażywać rano i wieczorem, godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku.

Dorośli i dzieci w wieku 12 lat i starsze

Zalecana dawka to 20 mg zafirlukastu dwa razy na dobę. Nie należy stosować dawek większych niż zalecane. Stosowanie większych dawek może powodować zwiększenie aktywności jednego lub kilku enzymów wątrobowych, co może być wynikiem działania toksycznego na wątrobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) klirens zafirlukastu jest znacznie zmniejszony. Wartości stężenia maksymalnego (C_{max}) i powierzchni pola pod krzywą (AUC) są w przybliżeniu podwojone w porównaniu do wartości oznaczanych u osób dorosłych z młodszych grup wiekowych. Jednak kumulacja zafirlukastu nie jest większa u pacjentów w wieku podeszłym w porównaniu z obserwowaną podczas badania klinicznego, w którym podawano wielokrotne dawki leku osobom dorosłym z astmą. Dlatego skutki zmienionej kinetyki u pacjentów w podeszłym wieku nie są znane.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania preparatu Accolate u osób w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) jest ograniczone, dlatego zaleca się ostrożność, dopóki nie będą dostępne dodatkowe dane na ten temat.

Dzieci

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania preparatu Accolate u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Stosowanie preparatu Accolate u dzieci jest przeciwwskazane, dopóki nie będą dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Nie ma konieczności modyfikowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. Jednak z powodu ograniczonych danych dotyczących stosowania u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2.), nie ma specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u tych pacjentów.

Preparat Accolate należy stosować ostrożnie u pacjentów z niewydolnością nerek.

4.3. Przeciwwskazania

Preparatu Accolate nie należy stosować u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono nadwrażliwość na zafirlukast lub inny składnik preparatu.

Preparatu Accolate nie należy stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub marskością wątroby. Nie prowadzono badań u pacjentów z zapaleniem wątroby i długotrwałych badań u pacjentów z marskością wątroby.

Preparat Accolate jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 12 lat, dopóki nie będą dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu uzyskania skutku leczniczego preparat Accolate należy stosować systematycznie, nawet w bezobjawowym okresie choroby. Leczenie preparatem Accolate należy kontynuować także w okresie nasilenia objawów astmy.

Stosowanie preparatu Accolate nie pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych leków steroidowych.

Podobnie jak w przypadku stosowanych wzięwnie glikokortykosteroidów i pochodnych kromolanu (kromoglikan dwusodowy, sól dwusodowa nedokromilu), zafirlukast nie jest wskazany do stosowania w celu przerywania skurczu oskrzeli podczas ostrego napadu astmy.

Nie oceniano skuteczności preparatu Accolate w leczeniu niestabilnej astmy. Podczas stosowania preparatu Accolate były obserwowane choroby przebiegające z naciekami zapalnymi z granulocytów kwasochłonnych, w tym zespół Churga-Straussa i eozynofilowe zapalenie płuc.

U pacjentów mogą wystąpić następujące objawy: zapalenie naczyń, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego, zaburzenia czynności serca lub objawy ze strony układu nerwowego. Zależność przyczynowo-skutkowa między stosowaniem preparatu Accolate a wystąpieniem tych objawów nie została ani potwierdzona ani wykluczona. Jeśli stwierdza się u pacjenta nacieki z eozynofili lub zespół Churga-Straussa, stosowanie preparatu Accolate należy przerwać. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia preparatem Accolate u tych pacjentów.

Podczas leczenia preparatem Accolate może nastąpić zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy. Zwykle jest to bezobjawowe i przemijające, ale może być też wczesnym objawem działania toksycznego na wątrobę. W bardzo rzadkich przypadkach może być związane z ciężkim uszkodzeniem komórek wątrobowych, piorunującym zapaleniem wątroby lub niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.8.). Podczas stosowania klinicznego niezwykle rzadko obserwowano występowanie ciężkich uszkodzeń wątroby bez wcześniejszych klinicznych objawów wskazujących na zaburzenia czynności wątroby.

Jeżeli pojawiają się objawy kliniczne wskazujące na zaburzenia czynności wątroby, takie jak: jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle okolicy prawego nadbrzusza, zmęczenie, ospałość, objawy grypopodobne, powiększenie wątroby, świąd i żółtaczka, należy zakończyć leczenie preparatem Accolate. Niezwłocznie powinno być przeprowadzone badanie aktywności aminotransferaz w surowicy, szczególnie AlAT, i wdrożone odpowiednie postępowanie w zależności od uzyskanych wyników. Lekarz prowadzący powinien rozważyć znaczenie rutynowych badań czynności wątroby. Okresowe badanie aktywności aminotransferaz nie zabezpiecza przed poważnymi uszkodzeniami wątroby, niemniej wiadomo, że wczesne wykrycie uszkodzeń wątroby wywoływanych przez leki pozwala na niezwłoczne odstawienie leku i może zwiększyć prawdopodobieństwo wyleczenia. Jeżeli wyniki badań czynności wątroby wskazują na uszkodzenie wątroby, preparat Accolate powinien być niezwłocznie odstawiony, a pacjent odpowiednio leczony.

Pacjenci, u których przerwano leczenie preparatem Accolate ze względu na jego toksyczne działanie na wątrobę nie powinni ponownie stosować preparatu.

Preparat zawiera laktozę jednowodną, dlatego nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Preparat Accolate może być stosowany jednocześnie z innymi preparatami stosowanymi w leczeniu astmy i alergii. Wziewne steroidy, wziewne i doustne leki rozszerzające oskrzela, antybiotyki i leki przeciwhistaminowe są przykładami preparatów, które stosowane jednocześnie z preparatem Accolate nie powodują wystąpienia niepożądanych interakcji.

Preparat Accolate może być stosowany jednocześnie z doustnymi preparatami antykoncepcyjnymi i nie powoduje wystąpienia niepożądanych interakcji.

Jednoczesne stosowanie z warfaryną powoduje zwiększenie maksymalnego czasu protrombinowego o mniej więcej 35%. Dlatego zaleca się ściśle monitorowanie czasu protrombinowego podczas jednoczesnego stosowania preparatu Accolate i warfaryny. Interakcja jest prawdopodobnie spowodowana hamowaniem izoenzymu 2C9 układu enzymatycznego cytochromu P-450 przez zafirlukast.

W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie z teofiliną powodowało zmniejszenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 30%, jednak bez wpływu na stężenie teofiliny w osoczu. Podczas stosowania klinicznego opisywane były rzadkie przypadki zwiększenia stężenia teofiliny podczas jednoczesnego zastosowania z preparatem Accolate.

Jednoczesne stosowanie z terfenadyną powodowało zmniejszenie powierzchni pola pod krzywą (AUC) dla zafirlukastu o 54%, bez wpływu na stężenie terfenadyny w osoczu.

Jednoczesne stosowanie z kwasem acetylosalicylowym (650 mg cztery razy na dobę) może spowodować zwiększenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 45%.

Jednoczesne stosowanie z erytromycyną spowodowało zmniejszenie stężenia zafirlukastu w osoczu o mniej więcej 40%.

U pacjentów palących klirens zafirlukastu może się zwiększyć o mniej więcej 20%.

W stężeniach 10 µg/ml i większych zafirlukast powodował zawyżenie wyników oznaczania stężenia bilirubiny w osoczu zwierząt. Nie obserwowano tego wpływu

w przypadku oznaczania stężenia bilirubiny w ludzkim osoczu metodą z zastosowaniem soli 2,5-dichlorofenyldiazonu.

4.6. Cięża i laktacja

Ciąża

Bezpieczeństwo stosowania preparatu Accolate w ciąży u ludzi nie zostało ustalone.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach nie stwierdzono, aby zafirlukast wpływał na płodność, nie wykazano działania teratogennego ani wybiórczego działania toksycznego na płód. Jednak lek należy stosować u kobiet w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają potencjalne ryzyko wynikające z jego stosowania.

Laktacja

Zafirlukast przenika do mleka matki i nie należy go stosować u kobiet w okresie laktacji.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie stwierdzono, aby preparat Accolate wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Stwierdzono następujące działania niepożądane spowodowane stosowaniem preparatu Accolate:

Działania niepożądane występujące często (<1/10 pacjentów i >1/100 pacjentów)

Przewód pokarmowy: nudności, wymioty, bóle brzucha.

Układ nerwowy: bóle głowy.

Działania niepożądane występujące rzadko (<1/1000 pacjentów i >1/10 000 pacjentów)

Wątroba: objawowe zapalenie wątroby z hiperbilirubinemią lub bez hiperbilirubinemii, hiperbilirubinemia bez zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

Ogólne: obrzęki kończyn dolnych.

Układ mięśniowo-szkieletowy: bóle stawów i bóle mięśniowe.

Skóra: wysypka (również w postaci odczynu pęcherzykowego), reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy.

Układ krwionośny: powstawanie krwiałków, zaburzenia krzepnięcia, w tym krwotok miesiączkowy, małopłytkowość.

Działania niepożądane występujące bardzo rzadko (<1/10 000 pacjentów)

Wątroba: niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby.

Układ krwionośny: agranulocytoza.

Wymienione działania niepożądane zwykle ustępują po odstawieniu leku. Bóle głowy i zaburzenia żołądkowo-jelitowe są zwykle łagodne i nie wymagają przerwania leczenia.

W badaniach klinicznych z placebo było obserwowane zwiększenie podatności na infekcje u pacjentów w podeszłym wieku stosujących preparat Accolate (1,4% vs 7,8%). Infekcje były zwykle łagodne, dotyczyły głównie układu oddechowego.

4.9. Przedawkowanie

Nie ma danych dotyczących przedawkowania preparatu Accolate u ludzi. Leczenie powinno być objawowe. Zaleca się usunięcie nie wchłoniętego leku z przewodu pokarmowego przez wykonanie płukania żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03D C01

W patofizjologii astmy ważną rolę odgrywa zwiększenie produkcji leukotrienów (LT) i ich wiązanie z receptorami. Są one uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Na skutek ich działania dochodzi do skurczu mięśni gładkich i obrzęku błony śluzowej oskrzeli. Zmienia się aktywność komórek związanych z procesem zapalnym, w tym zwiększa się migracja granulocytów kwasochłonnych do płuc. Przedstawione zmiany są między innymi przyczyną astmy i są odpowiedzialne za jej objawy. Preparat Accolate wykazuje działanie przeciwzapalne, zmniejsza objawy działania mediatorów reakcji zapalnej. Preparat Accolate jest kompetycyjnym, selektywnym, silnie działającym, stosowanym doustnie antagonistą receptorów leukotrienów peptydowych LTC₄, LTD₄ oraz LTE₄, składowych wolno działającej substancji w anafilaksji (ang. *slow-reacting substance of anaphylaxis* - SRSA).

W badaniach *in vitro* wykazano, że preparat Accolate hamuje w jednakowym stopniu aktywność skurczową wszystkich trzech peptydowych leukotrienów (leukotrieny C₄, D₄

i E₄) w mięśniówce gładkiej dróg oddechowych człowieka. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że preparat Accolate zapobiega indukowanemu przez leukotrieny zwiększeniu przepuszczalności naczyń, które jest odpowiedzialne za obrzęk błony śluzowej dróg oddechowych. Preparat Accolate hamuje również, indukowaną przez leukotrieny, migrację granulocytów kwasochłonnych do dróg oddechowych. Swoistość preparatu Accolate potwierdzona badaniami klinicznymi polega na jego aktywności wyłącznie w stosunku do receptorów leukotrienowych. Preparat nie wywiera wpływu na receptory prostaglandynowe, tromboksanowe, cholinergiczne i histaminowe.

W badaniach klinicznych wykazano przeciwzapalne właściwości preparatu Accolate. W kontrolowanych badaniach porównawczych z placebo, w których oceniano materiał z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego po 48 godzinach od segmentalnej prowokacji alergenem, po podaniu zafirlukastu stwierdzono ograniczenie przenikania granulocytów zasadochłonnych i limfocytów do przestrzeni pęcherzykowej, zmniejszenie wydzielania histaminy i produkcji nadtlenków przez makrofagi w pęcherzykach płucnych. Preparat Accolate łagodził objawy wzmożonej odpowiedzi wywołanej przez antygen wziewny oraz skurcz oskrzeli spowodowany przez czynnik aktywacji płytek (PAF). Po długotrwałym podawaniu 20 mg preparatu Accolate dwa razy na dobę zmniejszała się wrażliwość na metacholinę.

W badaniach klinicznych oceniających skuteczność długotrwałego leczenia, czynność płuc mierzona przy zachowanym stężeniu preparatu w osoczu ulegała poprawie ponad wartości wyjściowe. To działanie obserwowane było dzięki stałemu zmniejszaniu obrzęku w drogach oddechowych.

Preparat Accolate wykazywał zależne od dawki hamowanie skurczu oskrzeli wywołanego przez leukotrien D₄ podany drogą wziewną. Chorzy na astmę są w przybliżeniu 10-krotnie bardziej wrażliwi na obkurczające oskrzela działanie leukotrienu D₄. Pojedyncza, doustna dawka preparatu Accolate u pacjentów z astmą może prawie 100-krotnie zwiększyć tolerancję na inhalację leukotrienu D₄ i wykazuje wyraźne właściwości ochronne, utrzymujące się przez 12 do 24 godzin.

Accolate hamuje skurcz oskrzeli spowodowany przez inne czynniki, np. dwutlenek siarki, wysiłek lub zimne powietrze. Preparat Accolate łagodzi wczesną i późną fazę reakcji zapalnej spowodowanej przez różne alergeny: trawy, sierść kota, zboża

i antygeny mieszane. U niektórych chorych preparat Accolate całkowicie zapobiega napadom astmy spowodowanym przez wysiłek lub alergen.

U pacjentów z objawami astmy, niedostatecznie kontrolowanymi przez doraźnie podawane β_2 -mimetyki, preparat Accolate zmniejsza nasilenie objawów choroby zarówno w ciągu dnia jak i w nocy. Prowadzi do poprawy czynności płuc, zmniejsza zapotrzebowanie na β_2 -mimetyki oraz zmniejsza częstość występowania nasileń choroby. Podobne korzyści zaobserwowano u pacjentów z ciężką astmą leczonych dużymi dawkami wziewnych steroidów.

W badaniach klinicznych stwierdzono wyraźny wpływ pierwszej dawki na podstawowe napięcie bronchomotoryczne po upływie dwóch godzin od podania preparatu, zanim stężenie w osoczu osiągnęło wartość maksymalną. Początkowa poprawa stanu pacjenta występuje w pierwszym tygodniu i często w czasie pierwszych kilku dni leczenia preparatem Accolate.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie zafirlukastu w osoczu występuje po około 3 godzinach od podania doustnego preparatu Accolate.

Jednoczesne podawanie preparatu Accolate z pożywieniem powoduje zwiększenie różnic biodostępności zafirlukastu u różnych pacjentów. U większości z nich (75%) biodostępność zmniejsza się o mniej więcej 40%.

Dystrybucja

Zafirlukast w stężeniach w osoczu w zakresie od 0,25 do 4,0 $\mu\text{g/ml}$ wiąże się z białkami osocza w około 99%, w większości z albuminami.

Metabolizm

Zafirlukast w znacznym stopniu ulega metabolizmowi. Aktywność biologiczna metabolitów jest około 90-krotnie mniejsza od zafirlukastu badanego *in vitro* po zastosowaniu standardowych metod.

Wydalenie

Podczas podawania preparatu Accolate dwa razy na dobę (30 do 80 mg), kumulacja zafirlukastu w osoczu była niewielka (do 2,9 razy większa od wielkości pierwszej dawki; przeciętnie 1,45; mediana 1,27). Okres półtrwania zafirlukastu wynosi około 10 godzin. W stanie stacjonarnym stężenie leku w osoczu jest proporcjonalne do zażytej

dawki leku. Stężenie to można przewidzieć na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki.

Po podaniu znakowanej radiologicznie dawki wydalanie jej z moczem następuje w około 10%, a wydalanie z kałem w 89%. Zafirlukast nie jest wykrywany w moczu. Badania farmakokinetyczne specyficznych populacji były prowadzone z niewielką liczbą osób i uzyskane dane nie mają wielkiego znaczenia klinicznego.

Farmakokinetyka zafirlukastu u chorych na astmę w wieku dojrzewania i dorosłych jest podobna jak u dorosłych zdrowych mężczyzn. Jeśli dawka jest dostosowana do masy ciała, farmakokinetyka zafirlukastu nie różni się znacznie u mężczyzn i u kobiet.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci ze stabilną alkoholową marskością wątroby wykazują w przybliżeniu dwukrotnie zwiększone wartości C_{max} i powierzchni pola pod krzywą stężeń (AUC) w porównaniu z wartościami uzyskanymi u innych osób otrzymujących takie same dawki preparatu Accolate.

Nie stwierdzono znaczących różnic w farmakokinetyce zafirlukastu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek i u osób zdrowych. Nie ma dostatecznych danych potwierdzających brak wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę zafirlukastu. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania preparatu Accolate u tych pacjentów.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

Po 12 miesiącach stosowania wielokrotnych dawek powyżej 40 mg/kg mc./dobę u szczurów, myszy i psów stwierdzono obecność zmian degeneracyjnych o charakterze stłuszczenia wątroby oraz zaburzenia spichrzania glikogenu. U psów w wielu tkankach obserwowano gromadzenie się histiocytozów.

U samców myszy otrzymujących 300 mg/kg mc. zafirlukastu na dobę stwierdzono zwiększoną częstość występowania gruczolaków wywodzących się z komórek wątrobowych w porównaniu z grupą kontrolną. Szczury otrzymujące 2000 mg/kg mc. na dobę częściej zapadały na brodawczaki pęcherza moczowego w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeprowadzone testy nie wykazały właściwości mutagennych zafirlukastu.

Powyższe wyniki uzyskane z długotrwałych badań nad stosowaniem preparatu Accolate

najprawdopodobniej nie mają znaczenia klinicznego u ludzi.
Brak innych znaczących wyników z badań przedklinicznych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Kroskarmeloza sodowa, laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, powidon, magnezu stearynian. W skład otoczki powlekającej tabletkę wchodzi: hypromeloza i tytanu dwutlenek (E171).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie są znane.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze do 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko tekturowe (28 tabletek) zawierające 2 blistry po 14 tabletek.

Pudełko tekturowe (56 tabletek) zawierające 4 blistry po 14 tabletek.

6.6. Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca UK Ltd.

Silk Road Business Park

Macclesfield, Cheshire SK10 2NA

Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

7719

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18-06-1998, 27-06-2003, 08-09-2006

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008 -07- 17

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15