

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ACCOLATE 20

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Zafirlukastum 20,0 mg v jedné potahované tabletě.

Pomocné látky: jedna potahovaná tableta obsahuje mj. 45 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahované tablety.

Popis přípravku: bílé nebo téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety s označením "ACCOLATE 20" alternativně "Zaf 20" na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ACCOLATE je určen k prevenci a dlouhodobé léčbě bronchiálního astmatu dospělých a dětí od 12 roků.

4.2 Dávkování a způsob podání

ACCOLATE je určen k prevenci astmatických záchvatů. Přípravek je třeba užívat pravidelně.

Dospělí a děti starší než 12 roků:

Léčba se zahajuje dávkou 20 mg dvakrát denně. Obvyklá udržovací dávka je 20 mg dvakrát denně. Zvyšováním dávky až do maximální dávky 40 mg dvakrát denně lze dosáhnout zvýšení příznivého efektu léčby. Maximální doporučená dávka se nemá překračovat.

Potrava může nepříznivě ovlivnit biologickou dostupnost zafirlukastu, a proto se nemá ACCOLATE užívat spolu s jídlem.

Starší pacienti:

Clearance zafirlukastu je u starších pacientů (nad 65 let) nižší, takže hodnoty c_{\max} a AUC jsou ve srovnání s mladšími dospělými pacienty přibližně dvojnásobné. Kumulace zafirlukastu u starších pacientů však nebyla prokázána. Během klinických zkoušek nebylo podávání dávek 20 mg dvakrát denně provázeno vyšším výskytem nežádoucích účinků u starších pacientů, ani nevedlo k častějšímu vysazení léčby pro nežádoucí účinky. Léčbu lze zahájit dávkou 20 mg dvakrát denně a podle klinické odpovědi dávkování upravit.

Děti:

Bezpečnost a účinnost přípravku ACCOLATE u dětí do 12 let nebyla stanovena. Dokud nebudou získány další informace o použití u dětí, nedoporučuje se podávat ACCOLATE této věkové kategorii.

Pacienti s renální insuficiencí:

U pacientů s mírným až závažným poškozením ledvin jsou zkušenosti omezené, takže nelze dát jasné

doporučení pro dávkování. U těchto pacientů je třeba podávat ACCOLATE opatrně.

Pacienti s hepatální insuficiencí:

Podávání přípravku pacientům s hepatální insuficiencí se nedoporučuje včetně pacientů s jaterní cirhózou.

4.3 Kontraindikace

ACCOLATE se nesmí podávat pacientům s anamnézou přecitlivělosti na přípravek nebo kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

ACCOLATE je kontraindikován u pacientů s poškozením jater včetně jaterní cirhózy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pro dosažení plného léčebného účinku musí být ACCOLATE užíván pravidelně, a to i v době, kdy je pacient bez příznaků.

Při akutní exacerbaci bronchiálního astmatu je třeba v léčbě přípravkem ACCOLATE pokračovat.

Podobně jako inhalační steroidy a kromony (kromoglykát sodný, sodná sůl nedokromilu) není ani ACCOLATE indikován k léčbě bronchospasmu při akutním astmatickém záchvatu.

U labilního („brittle“) nebo nestabilního astmatu nebyla dosud účinnost přípravku ACCOLATE hodnocena.

Substituci inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů přípravkem ACCOLATE je třeba provádět postupně, nikoliv naráz.

U pacientů léčených antileukotrieny, včetně ACCOLATE, může vzácně dojít k projevům systémové eosinofilie, eosinofilní pneumonie, nebo klinickému obrazu systémové vaskulitidy charakteristické pro syndrom Churg-Strauss, ale možné jsou i jiné orgánové projevy, jako vaskulitický rash, zhoršení plicních příznaků, kardiální komplikace nebo neuropatie. Tyto příznaky jsou obvykle, ale ne vždy, spojeny se snížením dávek perorálních kortikosteroidů a/nebo jejich vysazením. Nelze vyloučit ani potvrdit spojitost mezi vznikem syndromu Churg-Strauss a podáváním antagonistů receptoru pro leukotrieny, včetně přípravku ACCOLATE. Pokud se u pacienta rozvíjí eosinofilie nebo onemocnění podobné syndromu Churg-Strauss, je třeba léčbu přípravkem ACCOLATE přerušit. Léčba se nesmí znovu zahajovat či provádět provokační test.

Během léčby přípravkem ACCOLATE může dojít ke zvýšení hladin sérových transamináz. I když je vzestup hladin obvykle přechodný a asymptomatický, může představovat první signál hepatotoxicity. Velmi vzácně byl tento vzestup spojen se závažnějším hepatocelulárním poškozením, fulminantní hepatitidou nebo jaterním selháním. Ve velmi vzácných případech nepředcházely selhání jater žádné klinické příznaky hepatální dysfunkce (viz též bod 4.8).

Objeví-li se klinické příznaky nebo známky jaterní dysfunkce (nevolnost, zvracení, bolest břicha v pravém horním kvadrantu, únava, ztráta výkonnosti, příznaky podobné chřipce, zvětšení jater, svědění kůže a žloutenka), podávání přípravku ACCOLATE je třeba přerušit. Okamžitě je třeba stanovit hladinu sérových transamináz, zejména ALT, a pacienta odpovídajícím způsobem sledovat. Lékař by měl mít v podvědomí výpovědní hodnotu funkčních jaterních testů. Opakované hodnocení těchto testů sice neprokázalo preventivní charakter testů s ohledem na těžká poškození jater, ale obecně je přijímána myšlenka, že časná detekce lékově navozeného poškození jater a okamžité vysazení podezřelého přípravku může zvýšit pravděpodobnost uzdravení.

U pacientů, kterým byl přípravek ACCOLATE vysazen pro hepatotoxicitu bez jiných možných

příčinných souvislostí, by neměl být přípravek znovu nasazen.

ACCOLATE 20 mg obsahuje 45 mg monohydrátu laktosy v jedné tabletě. Pacienti s vrozenou dědičnou intolerancí galaktózy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorpcí glukosy-galaktosy by neměli tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

ACCOLATE lze podávat společně s dalšími léky běžně užívanými k léčbě astmatu a alergií. Příkladem jiných léčiv, která byla podávána zároveň s přípravkem ACCOLATE, aniž by došlo k projevům nežádoucích účinků, jsou inhalační steroidy, inhalační a perorální bronchodilatancia, antibiotika a antihistaminika.

ACCOLATE lze bez nežádoucích interakcí podávat současně s perorálními kontraceptivy.

Současné podávání kyseliny acetylsalicylové může vést ke zvýšení plazmatických hladin zafirlukastu přibližně o 45 %. Není pravděpodobné, že by toto zvýšení bylo spojeno s klinicky relevantními účinky.

Současné podávání erythromycinu vede ke snížení plazmatických hladin zafirlukastu o přibližně 40 %.

Podle výsledků klinických studií vedlo současné podávání theofylinu k poklesu plazmatických hladin zafirlukastu asi o 30 %, aniž by došlo ke změně plazmatických hladin theofylinu. Během sledování přípravku po uvedení na trh však byly hlášeny vzácné případy výskytu zvýšených hladin theofylinu při současném užívání s přípravkem ACCOLATE.

Při podávání spolu s terfenadinem dochází k 54% poklesu hodnot AUC zafirlukastu při nezměněných plazmatických hladinách terfenadinu.

Současné podávání s warfarinem vede k prodloužení maximálního protrombinového času přibližně o 35 %. Při současném podávání přípravku ACCOLATE a warfarinu je třeba protrombinový čas pravidelně sledovat. Interakce je pravděpodobně způsobena tím, že zafirlukast inhibuje isoenzym 2C9 cytochromu P450.

4.6 Těhotenství a kojení

V pokusech na zvířatech nebyl pozorován žádný účinek zafirlukastu na fertilitu a nebyl patrný ani žádný teratogenní nebo selektivně toxický účinek na plod. U lidí však neškodnost podání přípravku ACCOLATE v průběhu těhotenství dosud nebyla ověřena. Při rozhodování o tom, zda se má v léčbě pokračovat bez přerušování i během těhotenství, je nutno zvážit jak terapeutickou prospěšnost pokračující léčby, tak její možné riziko. ACCOLATE lze podávat v průběhu těhotenství pouze, je-li to nezbytné.

Zafirlukast je vylučován do mateřského mléka. ACCOLATE by neměl být podáván ženám v průběhu kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

ACCOLATE nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Podávání přípravku ACCOLATE může být spojeno s následujícími nežádoucími účinky. Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence (velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky podle frekvence a tříd orgánových systémů: dospělí a děti (12 let a starší)

Frekvence	Třída orgánového systému	Nežádoucí účinek
Velmi časté	Infekce a infestace	Infekce
Časté	Gastrointestinální poruchy	Nausea, zvracení, průjem, bolest břicha
	Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšení hodnot transamináz
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest svalů
	Poruchy nervového systému	Bolest hlavy
Méně časté	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka (rash) ¹
	Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Edém ¹ Nevolnost ¹
	Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita ¹
	Poruchy jater a žlučových cest	Hyperbilirubinémie
	Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Bolest kloubů
	Psychiatrické poruchy	Nespavost ¹
Vzácné	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Svědění ¹ Kopřivka ¹
	Poruchy jater a žlučových cest	Hepatitida
	Poruchy imunitního systému	Angioedém ¹
	Poranění, otravy a procedurální komplikace	Tvorba modřin ¹
	Poruchy kůže a podkožní tkáně	Tvorba puchýřů ¹
	Poruchy krve a lymfatického systému	Poruchy srážlivosti krve ¹
Velmi vzácné	Poruchy krve a lymfatického systému	Agranulocytóza ^{1,2}
	Poruchy jater a žlučových cest	Fulminantní hepatitida ² Selhání jater ²

¹ Tyto nežádoucí účinky obvykle vymizí po přerušení léčby.

² Frekvence podle dat z poregistračního sledování.

Hepatální účinky

V klinických studiích s přípravkem ACCOLATE byly pozorovány zvýšené hladiny sérových transamináz. Tyto změny se spontánně upravily při dalším pokračování léčby nebo po jejím ukončení. Vzácně se vyskytly případy, kdy profil transamináz připomínal hepatitidu vyvolanou léčivem. Tyto

změny se spontánně upravily po ukončení léčby přípravkem ACCOLATE.

S použitím přípravku ACCOLATE je spojena hyperbilirubinémie bez současného zvýšení funkčních jaterních testů.

V preregistračním období byly hlášeny vzácné případy symptomatické hepatitidy doprovázené hyperbilirubinemií nebo bez ní. Tyto poruchy obvykle ustoupily při přerušení léčby přípravkem ACCOLATE. V převážné většině případů se hlášení týkala žen. Velmi vzácně byla hlášena fulminantní hepatitida a jaterní selhání, někdy i fatální (viz bod 4.4).

Infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích byl u starších pacientů užívajících ACCOLATE pozorován zvýšený výskyt infekcí. Tyto infekce byly zpravidla mírné a postihovaly převážně respirační trakt. Léčbu přípravkem ACCOLATE nebylo z tohoto důvodu nutné přerušovat.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy předávkování přípravkem ACCOLATE, ale nebyly pozorovány žádné významné příznaky předávkování. Léčba předávkování by měla být podpůrná. Účelné může být odstranění léčiva výplachem žaludku nebo podání aktivního uhlí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatikum

ATC klasifikace: R03DC01

Na patofyziologii astmatu se podílí produkce leukotrienů (LT) a jejich vazba na příslušné receptory doprovázené kontrakcí hladkého svalstva, edémem dýchacích cest a změnou aktivitou buněk, které se účastní na zánětlivém procesu, včetně hromadění eosinofilů v průduškách. Tyto účinky se podílejí na objektivních projevech a subjektivních příznacích astmatu a korelují s nimi. ACCOLATE působí jako protizánětlivá látka potlačující účinky těchto mediátorů zánětlivé reakce.

Zafirlukast je kompetitivní vysoce selektivní a perorálně účinný antagonist peptidových receptorů pro leukotrieny LTC₄, LTD₄ a LTE₄, komponent pomalu reagující substance. V pokusech *in vitro* bylo prokázáno, že ACCOLATE působí antagonisticky stejnou měrou na kontraktilní aktivitu všech tří peptidových leukotrienů (LTC₄, LTD₄ a LTE₄) v humánní hladké svalovině dýchacích cest. Studie na zvířatech prokázaly, že ACCOLATE účinně brání zvýšení cévní permeability vyvolané leukotrieny vedoucí ke vzniku edému dýchacích cest a že rovněž potlačuje leukotrieny indukované hromadění eosinofilů v dýchacích cestách.

Specifita působení přípravku ACCOLATE byla prokázána i v klinických studiích interakcí s receptory pro leukotrieny a nikoliv s receptory pro prostaglandiny, tromboxany, acetylcholin a histamin.

V průběhu klinického hodnocení se potvrdilo, že ACCOLATE má protizánětlivé vlastnosti. Pětidenní podávání přípravku ACCOLATE vedlo ke snížení buněčných i nebuněčných komponent zánětu v dýchacích cestách po antigenní stimulaci.

V placebem kontrolované klinické studii, v níž byla provedena bronchoalveolární laváž 48 hodin po segmentální stimulaci bronchů alergenem, zafirlukast potlačil vzestup basofilů, lymfocytů a histaminu a snížil tvorbu superoxidu stimulovanou alveolárními makrofágy. ACCOLATE oslaboval hyperreaktivitu bronchů vyvolanou inhalací alergenu a bronchokonstrikci vyvolanou destičky aktivujícím faktorem (PAF). Dlouhodobým podáváním 20 mg zafirlukastu dvakrát denně byla rovněž

potlačena citlivost k methacholinu. Dále se při klinickém sledování během dlouhodobého podávání přípravku ACCOLATE zjistilo, měřením funkce plic v době, kdy plazmatické hladiny látky dosahovaly minima, že dochází ke zlepšení funkce plic oproti výchozímu stavu, což lze vysvětlit potlačením obstrukce vyvolané prozánětlivými mediátory.

ACCOLATE inhibuje bronchokonstrikci způsobenou inhalací LTD₄ v závislosti na dávce. Pokud jde o bronchokonstrikční účinek inhalovaného LTD₄, jsou astmatictí pacienti asi desetkrát citlivější. Významný protektivní účinek přetrvává ještě po 12 a 24 hodinách po podání přípravku ACCOLATE. ACCOLATE inhibuje bronchokonstrikci vyvolanou různými podněty, např. reakcí na oxid siřičitý, tělesnou námahu nebo chladný vzduch.

ACCOLATE tlumí časnou i pozdní fázi zánětlivé reakce vyvolané různými alergeny, jako jsou pyly trav, kočičí alergeny, pyl starčeku a směsné alergeny. U některých pacientů ACCOLATE zcela zabrání vzniku astmatických záchvatů vyvolaných tělesnou námahou a alergeny.

U astmatických pacientů, jejichž stav není adekvátně kontrolován podáváním beta-agonistů podle potřeby, je ACCOLATE indikován jako udržovací léčba první volby. U symptomatických pacientů ACCOLATE zmírňuje příznaky (snižuje frekvenci astmatických záchvatů během dne i noci), zlepšuje plicní funkce, umožňuje redukovat dávku současně aplikovaných beta-agonistů a snižuje výskyt exacerbací.

Podobný prospěch z léčby byl pozorován u pacientů s těžším astmatem, kteří byli léčeni vysokými dávkami inhalačních steroidů.

V klinických studiích docházelo již po první dávce k signifikantnímu účinku na výchozí bronchomotorický tonus. Ten byl pozorován již během dvou hodin po podání, tedy ještě dříve, než bylo dosaženo maximální hladiny v plazmě. Ke zlepšení příznaků astmatu docházelo již na počátku léčby, v jejím prvním týdnu, a často již v prvních dnech podávání přípravku ACCOLATE.

ACCOLATE se podává perorálně dvakrát denně. Je výhodný zvláště pro pacienty, kteří mívají potíže s dodržováním léčebného režimu při udržovací inhalační léčbě nebo při provádění inhalace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximálních plazmatických hladin zafirlukastu je dosaženo přibližně za 3 hodiny po perorálním podání přípravku ACCOLATE.

Při podávání dvou denních dávek přípravku ACCOLATE (30-80 mg dvakrát denně) byla kumulace zafirlukastu v plazmě nízká (od nezjistitelné koncentrace po 2,9násobek hodnoty první dávky; průměr 1,45; medián 1,27). Terminální poločas eliminace zafirlukastu je přibližně 10 hodin. Plazmatické koncentrace zafirlukastu v ustáleném stavu jsou úměrné dávce a lze je předpovědět na základě farmakokinetických dat po jednorázovém podání.

Farmakokinetika zafirlukastu mladistvých a dospělých astmatiků byla analogická farmakokinetice zjištěné u zdravých mužů - dobrovolníků. Farmakokinetika zafirlukastu se u mužů a žen po přepočtu na tělesnou hmotnost nijak významně neliší.

Podává-li se přípravek ACCOLATE současně s jídlem, vzrůstá variabilita biologické dostupnosti i dostupnost u většiny pacientů (75 %). Biologická dostupnost je snížena o přibližně 40 %.

Zafirlukast je intenzivně metabolizován. Po podání radioaktivně značené látky se močí vyloučí asi 10 % dávky a stolicí asi 89 % dávky. Zafirlukast nelze v moči prokázat v nezměněné podobě. Metabolity identifikované v lidské plazmě se při standardní zkoušce účinnosti *in vitro* ukázaly být oproti zafirlukastu nejméně devadesátkrát méně účinné.

Starší pacienti a pacienti se stabilizovanou alkoholickou cirhózou vykazují, ve srovnání s normálními jedinci po podání stejné dávky, přibližně dvojnásobné zvýšení hodnot c_{max} a AUC.

U pacientů se sníženou funkcí ledvin nejsou ve farmakokinetice zafirlukastu žádné významné rozdíly ve srovnání se zdravými jedinci.

Zafirlukast je v koncentračním rozmezí 0,25-4,0 µg/ml vázán z asi 99 % na proteiny lidské plazmy, především na albumin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po opakovaném podání dávek vyšších než 40 mg/kg/den laboratorním potkanům, myším a psům po dobu 12 měsíců bylo zjištěno zvětšování jater, spojené s degenerativními/steatotickými změnami či ukládáním glykogenu. V některých tkáních u psů byly zjištěny histiocytické agregáty.

U myši - samců, kterým byl podáván zafirlukast v denní dávce 300 mg/kg, byl ve srovnání s kontrolami zjištěn vyšší výskyt hepatocelulárních adenomů. U laboratorních potkanů, kterým byl podáván zafirlukast v dávce 2000 mg/kg denně, byl ve srovnání s kontrolami nalezen zvýšený výskyt papilomů močového měchýře. V řadě provedených testů se neprokázaly mutagenní vlastnosti zafirlukastu. Data získaná u myši a potkanů ukazují na široký bezpečnostní profil, zřetelný dávkový práh, kdy nedochází k projevům toxicity, absenci genotoxicity a omezení na jeden zvířecí druh. Lze shrnout, že tvorba tumorů močového měchýře u potkanů a jaterních tumorů u myši není pravděpodobně relevantní pro lidi.

V předklinickém hodnocení nebyly zjištěny žádné další důležité poznatky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

sodná sůl kroskarmelosy
monohydrát laktosy
mikrokrytalická celulóza
povidon
magnesium-stearát
hydroxypropylmethylcelulóza
oxid titaničitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Nylon/Al/PVC/Al blistr, papírová krabička.

Velikost balení: 28x20 mg, 56x20 mg

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku (a pro zacházení s ním)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca UK Limited, 2 Kingdom Street, London W2 6BD, Velká Británie

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

14/682/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

13.11.1996/3.2.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.5.2011

© AstraZeneca 2011

Registrovaná ochranná známka ACCOLATE je majetkem AstraZeneca plc.