

FICHA TECNICA

1.- DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

ACCOLATE 20 mg comprimidos recubiertos

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de ACCOLATE 20 contiene: 20 mg de Zafirlukast (D.C.I.).

Lista de excipientes, en 6.1.

3.- FORMA FARMACEUTICA

Comprimidos recubiertos de color blanco, redondos y biconvexos.

4.- DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ACCOLATE está indicado en la profilaxis y tratamiento crónico del asma como terapia adicional de mantenimiento en pacientes asmáticos en los que los β -agonistas de acción corta “a demanda” no proporcionan suficiente control clínico del asma, así como en pacientes con asma persistente leve o moderada no adecuadamente controlados con corticoides inhalados.

4.2. Posología y forma de administración

ACCOLATE está indicado en la prevención de los ataques asmáticos; por tanto, se administrará de forma continua.

Adultos y niños a partir de 12 años: *Dosis inicial y dosis de mantenimiento:* 20 mg, dos veces al día. No se debe superar la dosis máxima recomendada.

ACCOLATE no deberá ser administrado con los alimentos, ya que puede reducirse la biodisponibilidad de Zafirlukast.

Geriatría: El aclaramiento 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; no obstante, la acumulación de Zafirlukast no es evidente en pacientes geriátricos. En estudios clínicos, estos pacientes tratados con una dosis de 20 mg dos veces al día, no mostraron un incremento en la incidencia global de efectos secundarios 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.

Pediatría: La seguridad y eficacia de ACCOLATE en niños menores de 12 años aún no se han establecido.

Alteración renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con alteración renal leve.



Alteración hepática: ACCOLATE está contraindicado en pacientes con alteración hepática, incluyendo cirrosis hepática (ver apartado 4.3 “Contraindicaciones”).

4.3. Contraindicaciones

ACCOLATE no deberá ser administrado a:

- Pacientes que hayan presentado previamente hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con daño hepático incluyendo cirrosis hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

ACCOLATE deberá ser tomado de forma continuada para obtener beneficio, incluso en períodos asintomáticos. La terapia con este fármaco se continuará normalmente durante las exacerbaciones agudas del asma.

Como sucede con los corticoides inhalados y cromonas (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).

No deben sustituirse los corticoides inhalados u orales por ACCOLATE. Se requiere precaución en pacientes con asma grave si se está valorando una reducción de la dosis de corticoides. En tales pacientes, raramente se puede presentar eosinofilia sistémica o neumonía eosinofílica, que puede manifestarse clínicamente como vasculitis sistémica relacionada con la enfermedad de Churg-Strauss. Estas manifestaciones pueden afectar a distintos sistemas, incluyendo erupción vasculítica, empeoramiento de síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas o neuropatía. Estos episodios se han asociado normalmente con una reducción de los corticoides orales, aunque no se ha establecido una relación causal con la administración de ACCOLATE.

Durante el tratamiento con ACCOLATE, se pueden producir elevaciones de transaminasas séricas, que son habitualmente 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 con un desenlace fatal. En algunos casos de hepatitis fulminante y fallo hepático, no se habían notificado previamente síntomas o signos clínicos indicativos de disfunción hepática.

Deberán determinarse las transaminasas al comienzo y periódicamente durante el tratamiento. No se ha demostrado que la evaluación periódica de las transaminasas séricas evite una alteración grave, aunque generalmente se considera que la detección precoz de alteraciones hepáticas inducidas por medicamentos, junto con la retirada inmediata de este medicamento, aumenta la probabilidad de recuperación.

Si se presentan síntomas o signos clínicos indicativos de disfunción hepática (por ejemplo, anorexia, náuseas, vómitos, dolor en el cuadrante superior derecho, fatiga, letargia, síntomas similares a los gripales, aumento del tamaño del hígado, prurito e ictericia), el tratamiento con ACCOLATE deberá interrumpirse, realizando una determinación de las transaminasas séricas, en especial ALT en suero, y tratando al paciente en consecuencia. El médico considerará la conveniencia de realizar pruebas de función hepática. Los pacientes a los que se retiró el tratamiento con ACCOLATE debido a hepatotoxicidad sin ninguna otra causa atribuible no deberán ser tratados de nuevo con este fármaco.



la administración de ACCOLATE en pacientes con alteraciones hepáticas, incluyendo cirrosis hepática está contraindicada.

La co-administración con warfarina origina un aumento en el tiempo máximo de protrombina de aproximadamente un 35%; por tanto, se recomienda que, si se co-administran ambos fármacos, se monitorice estrechamente el tiempo de protrombina (ver apartado 4.5. "Interacción con medicamentos y otras formas de interacción").

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

ACCOLATE puede administrarse con otras terapias utilizadas habitualmente en el tratamiento del asma y de la alergia. Los corticoides inhalados, broncodilatadores inhalados y orales, antibióticos y antihistamínicos son ejemplos de fármacos que han sido co-administrados con ACCOLATE sin que se haya producido interacción.

ACCOLATE puede ser administrado con anticonceptivos orales sin producirse interacción.

La co-administración con ácido acetilsalicílico (aspirina) puede originar un incremento aproximadamente de un 45% en los niveles plasmáticos de Zafirlukast. No es probable que este incremento se asocie con efectos clínicos relevantes.

La co-administración con eritromicina producirá una disminución de aproximadamente un 40% en los niveles plasmáticos de Zafirlukast.

En ensayos clínicos, la co-administración 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 infrecuentes de pacientes que experimentaron aumentos en los niveles de teofilina con la co-administración de ACCOLATE.

La co-administración con terfenadina provocó una disminución de un 54% en el AUC de Zafirlukast, pero no afecta los niveles de terfenadina en plasma.

La co-administración con warfarina origina un aumento en el tiempo máximo de protrombina de aproximadamente un 35%; por tanto, se recomienda que, si se co-administran ambos fármacos, se monitorice estrechamente el tiempo de protrombina. La interacción se debe probablemente a una inhibición por parte de Zafirlukast del sistema isoenzimático del citocromo P450 2C9.

4.6. Embarazo y lactancia

Uso durante el embarazo

No se ha establecido la seguridad de ACCOLATE durante el embarazo en los seres humanos. Aunque en estudios en animales Zafirlukast no presentó ningún efecto aparente sobre la fertilidad ni efecto teratogénico ni tóxico selectivo sobre el feto, se deberán valorar los riesgos potenciales frente a los beneficios de continuar con la terapia durante el embarazo, debiéndose emplear únicamente este fármaco durante dicho periodo si es claramente necesario.

Uso durante la lactancia

Zafirlukast es excretado en leche humana; por lo tanto, ACCOLATE no deberá ser administrado a madres durante el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas



No existe evidencia de que ACCOLATE afecte a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas Se comunicaron las siguientes reacciones adversas ordenadas según su frecuencia utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$):

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas en asociación con la administración de ACCOLATE:

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefaleas (generalmente leves).
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Alteraciones gastrointestinales (generalmente leves).
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Insomnio. Malestar.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupciones, incluyendo formación de ampollas y prurito.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Aumento de los niveles de transaminasas séricas.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Artralgia. Mialgia.



Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria y angioedema . Edema de extremidades inferiores. Formación de hematomas. Alteraciones hemorrágicas.
Trastornos hepatobiliares	Raras	Hiperbilirrubinemia sin aumentos de las pruebas funcionales hepáticas Raramente el perfil de transaminasas ha indicado una hepatitis inducida por el medicamento. Hepatitis sintomática con o sin hiperbilirrubinemia.
	Muy raras	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Agranulocitosis.

Estas reacciones se han resuelto habitualmente tras la interrupción del tratamiento.

En ensayos clínicos con ACCOLATE se ha observado infrecuentemente una elevación de los niveles séricos de transaminasas. Estos cambios se resolvieron durante el tratamiento continuado o al cesar éste. En raras ocasiones el perfil de transaminasas estaba relacionado con una hepatitis de tipo medicamentosa, resolviéndose tras la interrupción del tratamiento con ACCOLATE.

En pacientes en tratamiento con ACCOLATE se han comunicado raramente casos de hepatitis sintomática con o sin hiperbilirrubinemia, asociada con el uso de ACCOLATE. Estos casos se resolvieron normalmente tras la interrupción del tratamiento. La gran mayoría de casos se comunicaron en mujeres. Muy raramente, se han comunicado casos de insuficiencia hepática y hepatitis fulminante.

Raramente, el empleo de ACCOLATE se ha asociado con hiperbilirrubinemia sin elevación de los resultados de las pruebas de función hepática.

En estudios clínicos controlados con placebo, se ha detectado un incremento en la incidencia de infección (frecuente) 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 este fármaco.

Raramente, se han comunicado en asociación con ACCOLATE artralgia y mialgia no específicas.



4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con ACCOLATE, aunque no se han observado síntomas significativos con dosis excesivamente altas de este medicamento. El tratamiento deberá ser de soporte, pudiendo ser útil la eliminación del exceso de medicamento por lavado gástrico.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: Antagonistas del receptor de leucotrienos, código ATC: R03DC.

La producción de leucotrienos (LT) 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. Estos efectos contribuyen y están relacionados con los signos y síntomas del asma. ACCOLATE actúa como un agente anti-inflamatorio, reduciendo el efecto de estos mediadores pro-inflamatorios.

ACCOLATE (Zafirlukast) es un péptido activo por vía oral, competitivo y altamente selectivo como antagonista del receptor de los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄ (componentes de la sustancia de reacción lenta de la anafilaxia). Los estudios “in vitro” han mostrado que ACCOLATE antagoniza la actividad contráctil de los tres leucotrienos péptidos (leucotrienos C₄, D₄ y E₄) en el mismo grado, 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 (lo cual incrementa el edema en las vías respiratorias) e inhibe la migración de eosinófilos inducida por los leucotrienos péptidos a dichas vías.

En los estudios clínicos, se ha mostrado la especificidad de ACCOLATE por su acción sobre los receptores de leucotrienos y no sobre los receptores de prostaglandinas, tromboxano, colinérgicos e histamina.

En los estudios clínicos, ACCOLATE ha mostrado poseer propiedades anti-inflamatorias. El tratamiento con ACCOLATE durante 5 días redujo los componentes celulares y no celulares de la inflamación en las vías respiratorias inducida por la estimulación con antígeno. En un estudio controlado con placebo, en el cual tras la broncoprovocación segmental con alérgeno 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 y la broncoconstricción inducida por el factor activador de plaquetas. Además, la sensibilidad a metacolina disminuyó con el tratamiento a largo plazo con 20 mg de Zafirlukast 2 veces al día. Adicionalmente, en los estudios clínicos que evaluaban la terapia crónica con ACCOLATE, la función pulmonar determinada cuando los niveles plasmáticos se encontraban en los valores más bajos, mostró mejorías sobre la línea basal consistentes con una disminución mantenida en la obstrucción debida a componentes inflamatorios.

ACCOLATE muestra una inhibición, dosis dependiente, de la broncoconstricción inducida por el leucotrieno D₄ inhalado, siendo los pacientes asmáticos aproximadamente 10 veces más sensibles a la actividad broncoconstrictora de este leucotrieno. Una dosis oral única de ACCOLATE puede



favorecer que un paciente asmático inhale 100 veces más leucotrieno D₄, mostrando una protección significativa a las 12 y 24 horas. ACCOLATE inhibe la broncoconstricción provocada por numerosas clases de estímulos, tales como la respuesta al dióxido de sulfuro, ejercicio y aire frío. ACCOLATE atenúa la reacción inflamatoria de fase precoz y tardía provocada por varios antígenos (hierba, caspa de gato, ambrosía y mezcla de antígenos).

En algunos pacientes, ACCOLATE previene el inicio de los ataques asmáticos inducidos por el ejercicio y alérgenos.

En pacientes asmáticos en los que los β-agonistas “a demanda” no proporcionan suficiente control, ACCOLATE está indicado como terapia de mantenimiento. En pacientes sintomáticos, ACCOLATE mejora los síntomas (reduciendo los síntomas asmáticos diurnos y nocturnos) y la función pulmonar, reduce la necesidad de medicación β-agonista concomitante y la incidencia de exacerbaciones.

En estudios clínicos, existió un efecto significativo de la primera dosis sobre el tono broncomotor basal, observado en el plazo de 2 horas tras el tratamiento cuando las concentraciones plasmáticas máximas no se habían aún alcanzado. Las mejorías iniciales en los síntomas asmáticos se produjeron en la primera semana y, a menudo, en los primeros días de tratamiento con ACCOLATE.

Al ser una terapia oral, ACCOLATE presenta interés especial en pacientes que puedan tener dificultades de cumplimiento o de administración de terapia de mantenimiento inhalada.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

Las concentraciones plasmáticas máximas de Zafirlukast se alcanzan aproximadamente 3 horas después de la administración oral de ACCOLATE.

Tras la administración dos veces al día de ACCOLATE (30-80 mg/2 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 terminal 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.

En adolescentes y adultos asmáticos, la farmacocinética de Zafirlukast fue similar a la de los varones adultos sanos. Cuando se ajusta según el peso corporal, la farmacocinética de Zafirlukast no es significativamente diferente entre varones y mujeres.

La administración de ACCOLATE con los alimentos aumentó la variabilidad en la biodisponibilidad de Zafirlukast y la redujo en la mayoría de los sujetos (75%), siendo la reducción neta de un 40% aproximadamente.

Metabolismo y eliminación

Zafirlukast se metaboliza de forma extensa. Tras una dosis radiomarcada, la excreción urinaria supone el 10% de la dosis aproximadamente 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”.

En ancianos y sujetos con cirrosis alcohólica estable, los valores para C_{máx} y AUC aumentaron aproximadamente 2 veces en comparación 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.

Zafirlukast presenta una unión a proteínas plasmáticas humanas de aproximadamente el 99%, en especial a albúmina, sobre el rango de concentración de 0,25-4,0 µg/ml.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

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

Los ratones macho tratados con 300 mg/kg de Zafirlukast al día mostraron un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares en comparación con los animales control y las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día, un incremento en la incidencia de papilomas de la vejiga urinaria en comparación con los animales control. Zafirlukast no mostró ser mutagénico en un rango de pruebas. Los datos para ratones y rata demuestran amplios márgenes de seguridad, un umbral claro sobre el nivel de dosis sin efecto, la ausencia de genotoxicidad y la restricción a una especie. Se concluye que es improbable que la inducción del tumor de vejiga urinaria en ratas y la inducción del tumor hepático en ratón se relacionen con los seres humanos.

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

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Croscarmelosa de sodio (USNF)
Lactosa monohidratada(Ph. Eur)
Celulosa microcristalina (Ph. Eur)
Povidona (Ph. Eur)
Estearato de magnesio (Ph. Eur)
Hipromelosa (Ph. Eur)
Dióxido de titanio (Ph. Eur).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de validez

3 años.



6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister Al/Al: Envase conteniendo 60 comprimidos de 20 mg de Zafirlukast por comprimido.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

No requiere manipulación especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

C/ Serrano Galvache, 56

Edificio Roble - 28033 Madrid

8. NUMERO DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

62.443

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION

Marzo 1999

10. FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

Enero 2006

1.Diciembre.2005 (II/102 - Seguridad)/2.Mar.2004 (CDS)