

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ACCOLATE 20 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 20 mg de zafirlukast.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 45 mg de lactosa monohidratada (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película de color blanco, redondos y biconvexos, impresos con “Accolate 20” en una cara y lisos en el reverso.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ACCOLATE está indicado en adultos y niños a partir de 12 años de edad 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.

Posología:

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. Cada comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada:

El aclaramiento de Zafirlukast está reducido en pacientes geriátricos (>65 años), siendo los valores de la $C_{m\acute{a}x}$ 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.

Pacientes con alteración renal:

En pacientes con insuficiencia renal de leve a grave la experiencia es limitada, por lo que no se pueden dar de forma clara recomendaciones sobre la dosis. Por lo tanto, ACCOLATE se debe utilizar con precaución en estos pacientes.

Población pediátrica:

La seguridad y eficacia de ACCOLATE en niños menores de 12 años aún no se han establecido. No se recomienda el uso de ACCOLATE en este grupo de edad.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Accolate no deberá ser administrado a pacientes con daño hepático incluyendo cirrosis hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

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).

Los corticoides inhalados y orales no deben interrumpirse bruscamente después del inicio del tratamiento con ACCOLATE

Eosinofilia incluyendo síndrome de Churg-Strauss

En pacientes con asma que reciben antileucotrienos, incluyendo ACCOLATE, raramente se puede presentar eosinofilia sistémica o neumonía eosinofílica, que puede manifestarse clínicamente como vasculitis sistémica relacionada con el síndrome 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, pero no siempre, con una reducción y/o retirada de los 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 síndrome de Churg-Strauss. Si un paciente desarrolla condiciones eosinofílicas, o una enfermedad del tipo del síndrome de Churg-Strauss, el tratamiento con Accolate deber ser interrumpido. No se debe realizar ninguna prueba de reexposición ni reiniciar el tratamiento.

Efectos hepáticos

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, resultando en algunos casos en desenlace mortal. Algunos casos de hepatitis fulminante y fallo hepático son extremadamente raros, produciéndose en pacientes en los que no se habían notificado previamente síntomas o signos clínicos indicativos de disfunción hepática (ver también sección 4.8).

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 de

interrumpirse, realizando una determinación de las transaminasas séricas, en especial ALT en suero, y tratando al paciente en consecuencia. El médico debería evaluar el valor de las pruebas de función hepática. No se ha demostrado que la evaluación periódica de las transaminasas séricas evite un daño grave, aunque generalmente se considera que la detección precoz de alteraciones hepáticas inducidas por medicamentos, junto con la retirada inmediata del medicamento sospechoso, aumenta la probabilidad de recuperación. 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.

Intolerancia a la lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

La co-administración con fluconazol, un inhibidor moderado del CYP2C9, originó un aumento en los niveles plasmáticos de Zafirlukast en aproximadamente un 60%. La importancia clínica de esta interacción es desconocida.

La co-administración con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, no originó ningún cambio en los niveles plasmáticos de Zafirlukast.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En estudios en animales Zafirlukast no presentó ningún efecto teratogénico ni tóxico selectivo sobre el feto. Sin embargo, la seguridad de Zafirlukast en el embarazo en seres humanos no ha sido establecida, por lo que 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.

Lactancia

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

Fertilidad

En estudios en animales Zafirlukast no presentó ningún efecto aparente sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ACCOLATE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas, que se han asociado al tratamiento con ACCOLATE, se recogen en la tabla 1. Las reacciones se clasifican según su frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 *Reacciones adversas al medicamento por sistema orgánico corporal*

	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Infecciones e infestaciones	Infección				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trastornos de la coagulación ¹	Agranulocitosis ^{1,2}
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad ¹	Angioedema ¹	
Trastornos psiquiátricos			Insomnio ¹ , pesadillas		
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Hipoestesia / parestesia, mareos		
Trastornos gastrointestinales		Nauseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares		Aumento de	Hiperbilirrubinemia	Hepatitis	Insuficiencia

		los niveles de transaminasas séricas			hepática ² y hepatitis fulminante ² (pudiendo llegar a ser mortal) (ver sección 4.4)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupciones ¹	Prurito ¹ , Urticaria ¹	Formación de ampollas ¹	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia	Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Edema ¹ , Malestar ¹		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				Formación de hematomas ¹	

¹ Estas reacciones se han resuelto habitualmente tras la interrupción del tratamiento.

² La frecuencia se basa en datos post-comercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Efectos en el hígado: 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 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.

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

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. (ver también sección 4.4)

Infección: 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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis con ACCOLATE.

Síntomas

En los casos notificados, no se han observado síntomas significativos con dosis excesivamente altas de este medicamento.

Tratamiento

El tratamiento deberá ser de soporte, pudiendo ser útil el lavado gástrico y/o la administración de carbón vegetal en algunos casos de sobredosis excesiva de Accolate.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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.

Efectos farmacodinámicos

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 alergenicos.

Eficacia clínica y seguridad

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

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).

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.

Distribución

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.

Biotransformación

Zafirlukast se metaboliza de forma extensa. Cuatro metabolitos representan el 10% de la dosis recuperada en la orina. Zafirlukast no se detecta en orina. Además de Zafirlukast, tres de estos metabolitos se han identificado en plasma humano y fueron, al menos, 90 veces menos potentes que Zafirlukast en un test de actividad estándar “in vitro”.

Eliminación

La vida media terminal de Zafirlukast es de aproximadamente 10 horas. Tras una dosis radiomarcada, la excreción urinaria supone el 10% de la dosis aproximadamente y la fecal, el 89%.

Linealidad/No linealidad

Las concentraciones plasmáticas en estado estable de Zafirlukast fueron proporcionales a la dosis y predecibles a partir de los datos farmacocinéticos de dosis única.

Poblaciones especiales

En ancianos y sujetos con cirrosis alcohólica estable, los valores para $C_{m\acute{a}x}$ 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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ratón, rata y perro, tras dosis repetidas durante un periodo de hasta 12 meses, se observó agrandamiento del hígado, que fue acompañado por hipertrofia, vacuolización lipídica y degeneración/necrosis de los hepatocitos en el ratón, hipertrofia, vacuolización y necrosis de células individuales en la rata, y el aumento de la degeneración o la deposición de glucógeno en el perro. Después de 12 meses, el nivel sin efecto observable (NOEL) para el cambio hepático fue de 400 mg/kg en la rata (con un margen de más de 200 veces) y 40 mg/kg en el perro (con un margen de 10 veces frente a la dosis máxima en humanos, 40 mg dos veces al día).

Zafirlukast no resultó mutagénico en los ensayos de genotoxicidad. Los ratones macho tratados con Zafirlukast mostraron un aumento en la incidencia de adenomas hepatocelulares en comparación con los animales control y las ratas tratadas con Zafirlukast un incremento en la incidencia de papilomas de la vejiga urinaria en comparación con los animales control. Estos efectos se asociaron a dosis que suponen suficiente margen de seguridad (>100) para humanos tratados con la dosis máxima recomendada. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos durante el uso prolongado de Accolate en humanos.

En estudios en animales Zafirlukast no tuvo efectos en la fertilidad, ni en los descendientes de ratas que recibieron Zafirlukast durante la lactancia. Sin embargo, los animales (perros y ratas) recién nacidos y juveniles fueron sensibles a los efectos adversos de Zafirlukast, como necrosis grasa. Se desconoce si estos efectos pueden ser relevantes para humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

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

Recubrimiento

Hipromelosa (Ph. Eur)
Dióxido de titanio (Ph.Eur)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Aluminio laminado/blister
Envase de 60 comprimidos recubiertos con película en blisters

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
C/ Serrano Galvache, 56
Edificio Álamo - 28033 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.443

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Marzo 1999
Fecha de la última renovación: Agosto 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2017

26 Jan 2017 (Var IB EU WS PBRER + QRD template) / QRD Aug2014