

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Accoleit 20 mg compresse rivestite con film

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo: Zafirlukast 20 mg

Eccipienti con effetti noti: lattosio monoidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Accoleit è indicato nella profilassi e nella terapia cronica dell'asma bronchiale.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Poiché Accoleit è indicato per la prevenzione degli attacchi di asma, la sua assunzione deve essere continua nel tempo.

**Adulti e adolescenti** (di età uguale o superiore a 12 anni):

La terapia va iniziata con una dose di 20 mg due volte al giorno. La posologia di mantenimento più frequente è 20 mg due volte al giorno. Un aumento della dose fino ad un massimo di 40 mg due volte al giorno può determinare un beneficio terapeutico aggiuntivo. Non superare la dose massima consigliata.

Il farmaco non deve essere assunto durante i pasti, poiché il cibo può determinare una diminuzione della biodisponibilità di zafirlukast.

#### **Anziani**

La clearance di Accoleit è ridotta nel paziente anziano (di età superiore a 65 anni), con conseguente aumento della C<sub>max</sub> e della AUC di circa due volte rispetto all'adulto giovane. Non è comunque evidente accumulo di Accoleit nei pazienti anziani. Nel corso degli studi clinici, la somministrazione di 20 mg due volte al giorno ai pazienti anziani non è risultata associata ad aumenti dell'incidenza complessiva di eventi avversi o di interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi. La

terapia può essere iniziata alla dose di 20 mg due volte al giorno e modificata in accordo alla risposta clinica.

### **Bambini**

La sicurezza e l'efficacia di Accoleit nei bambini al di sotto dei 12 anni non è stata determinata. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni sull'uso nei bambini, Accoleit non è raccomandato in questa fascia di età.

### **Compromissione renale**

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a grave, l'esperienza di Accoleit è limitata, pertanto non possono essere fornite raccomandazioni chiare sul dosaggio del farmaco. Accoleit pertanto, deve essere utilizzato con cautela in questi pazienti.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

Controindicato in gravidanza; controindicato durante l'allattamento; (vedere 4.6).

Accoleit è controindicato nei pazienti con compromissione epatica, inclusa cirrosi epatica.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Accoleit, per ottenere beneficio, deve essere assunto regolarmente, anche durante i periodi nei quali il paziente non avverte sintomi. La somministrazione di Accoleit deve essere continuata normalmente nel corso degli attacchi acuti di asma.

Al pari dei corticosteroidi per via inalatoria e dei cromoni (sodio cromoglicato e nedocromil) Accoleit non è indicato come agente anti-broncospasmo durante gli attacchi acuti di asma.

Accoleit non è stato valutato nella terapia dell'asma labile o dell'asma instabile e, pertanto, non è indicato in tali condizioni.

I corticosteroidi per via inalatoria e per via orale non devono essere interrotti bruscamente dopo l'inizio della terapia con Accoleit. Ogni riduzione nel dosaggio di corticosteroidi deve essere graduale.

Raramente i pazienti affetti da asma in trattamento con farmaci antileucotrieni, incluso Accoleit, possono presentare eosinofilia sistemica, polmonite eosinofila o segni clinici di vasculite sistemica che possono essere classificati come sindrome di Churg-Strauss. Le manifestazioni possono interessare vari sistemi e includere rash vasculitico, peggioramento dei sintomi polmonari, complicanze cardiache o neuropatia. Tali eventi sono stati generalmente, ma non sempre, associati

a riduzione e/o interruzione della terapia steroidea. La possibilità che gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, Accoleit incluso, possano essere associati ad insorgenza della sindrome di Churg-Strauss non può essere né affermata né esclusa. Se un paziente sviluppa una patologia eosinofila oppure una malattia come la sindrome di Churg-Strauss, Accoleit deve essere interrotto. Un rechallenge test non deve essere eseguito e il trattamento non deve essere ripreso.

Durante il trattamento con Accoleit può verificarsi un aumento delle transaminasi sieriche, usualmente asintomatico e transitorio, ma che potrebbe rappresentare una iniziale evidenza di epatotossicità e molto raramente è stato associato a una più severa lesione epatocellulare, epatite fulminante ed a insufficienza epatica, in alcuni casi ad esito fatale. In casi estremamente rari, epatite fulminante ed insufficienza epatica sono state riportate in pazienti in cui non erano stati riscontrati precedenti sintomi o segni clinici di disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.8).

Nel caso di comparsa di sintomi o segni clinici potenzialmente indicativi di una disfunzione epatica (per es. anoressia, nausea, vomito, dolore al quadrante superiore destro, affaticamento, letargia, sintomi di tipo influenzale, epatomegalia, prurito ed ittero), Accoleit deve essere sospeso. Le transaminasi sieriche, in particolare l'ALT, devono essere misurate immediatamente ed i pazienti trattati di conseguenza. Il medico può tenere in considerazione i valori dei test di funzionalità epatica. Sebbene non sia stato dimostrato che il controllo periodico delle transaminasi sieriche sia in grado di prevenire un danno epatico severo, viene generalmente ritenuto che una rilevazione precoce di un danno epatico indotto da farmaco unitamente all'immediata sospensione del farmaco sospetto possa aumentare le probabilità di recupero.

I pazienti nei quali la terapia con Accoleit sia stata sospesa a causa della tossicità epatica, senza che vi siano altre cause ad essa attribuibili, non devono essere trattati nuovamente con Accoleit.

**Accoleit contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.**

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.**

Accoleit può essere somministrato con le altre terapie utilizzate abitualmente per il trattamento dell'asma e delle allergie. Gli steroidi per via inalatoria, i broncodilatatori per via inalatoria e per via orale, gli antibiotici e gli antiistaminici sono esempi di farmaci che sono stati somministrati in concomitanza con Accoleit senza riscontro di interazioni negative.

Accoleit può essere somministrato durante terapia con anticoncezionali orali senza determinare interazioni negative.

La co-somministrazione con acido acetilsalicilico può determinare un aumento dei tassi plasmatici di Accoleit, di circa il 45%. E' improbabile che tale aumento sia associato ad effetti clinicamente rilevanti.

Non sono disponibili dati relativi all'interazione con altri antinfiammatori non-steroidi.

La co-somministrazione con eritromicina determina una riduzione dei tassi plasmatici di Accoleit di circa il 40%.

In studi clinici, la somministrazione contemporanea di teofillina ha determinato una diminuzione dei livelli plasmatici di Accoleit di circa 30% mentre i livelli plasmatici di teofillina sono rimasti invariati.

Tuttavia, le osservazioni effettuate dopo la commercializzazione del farmaco, hanno messo in evidenza rari casi di aumento dei livelli plasmatici di teofillina in pazienti che assumevano contemporaneamente Accoleit.

La co-somministrazione con terfenadina ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di Accoleit, senza però alcun effetto sui livelli plasmatici di terfenadina.

La co-somministrazione con warfarin comporta un aumento del tempo massimo di protrombina di circa il 35%. Pertanto si raccomanda che nel caso Accoleit venga co-somministrato con il warfarin, il tempo di protrombina sia strettamente monitorato. L'interazione è probabilmente dovuta alla inibizione da parte di Accoleit del sistema isoenzimatico 2C9 del citocromo P 450. Non sono disponibili dati relativi all'interazione con altri anticoagulanti orali.

Fluconazolo, un moderato inibitore del CYP2C9 e del CYP3A4, ha causato un aumento dei livelli plasmatici di Accoleit, di circa il 60% in uno studio condotto su 12 volontari sani, a cui sono stati somministrati una singola dose di Accoleit 20 mg e 200 mg/die di fluconazolo. Il significato clinico di questa interazione è sconosciuto. È possibile che l'esposizione ad Accoleit sia aumentata da altri inibitori moderati e potenti del CYP2C9.

La co-somministrazione con itraconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, non ha determinato alcuna variazione dei livelli plasmatici di Accoleit, come stabilito in uno studio condotto su 12 volontari sani, a cui sono stati somministrati una singola dose di Accoleit 20 mg e 100 mg/BID di itraconazolo.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Negli studi sull'animale, Accoleit non ha determinato alcun effetto apparente sulla fertilità e non ha mostrato alcun effetto teratogeno o di tossicità specifica nei confronti del feto. Tuttavia la sicurezza d'impiego di Accoleit nella donna in gravidanza non è stata determinata. Accoleit non deve essere usato in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Accoleit viene escreto nel latte materno. Accoleit non deve essere pertanto somministrato nel corso dell'allattamento.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono evidenze che Accoleit alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

La somministrazione di Accoleit può essere associata ai seguenti effetti indesiderati

Le reazioni sono classificate secondo la frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ; non comune  $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ; raro  $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ; molto raro  $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni:

Molto comune: Infezione

Patologie del sistema emolinfopoietico:

Molto raro: Agranulocitosi<sup>1, 2</sup>

Raro: Disturbi della coagulazione<sup>1</sup>

Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: Ipersensibilità<sup>1</sup>

Raro: Angioedema<sup>1</sup>

Disturbi psichiatrici:

Non comune: Insonnia<sup>1</sup>

Patologie del sistema nervoso:

Comune: Cefalea

Patologie gastrointestinali:

Comune: Nausea, vomito, diarrea e dolori addominali.

Patologie epatobiliari:

Comune: Aumento dei livelli di transaminasi

Non comune: Iperbilirubinemia

Raro: Epatite

Molto raro: Epatite fulminante<sup>2</sup>, Insufficienza epatica<sup>2</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: Rash<sup>1</sup>

Non comune: Orticaria<sup>1</sup>, Prurito<sup>1</sup>

Raro: Vescicole<sup>1</sup>

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:

Comune: Mialgia

Non comune: Artralgia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Non comune: Edema<sup>1</sup>, Malessere<sup>1</sup>

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura:

Raro: Contusioni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Questi eventi si sono risolti solitamente dopo cessazione della terapia.

<sup>2</sup> La frequenza è basata su dati ottenuti dopo la commercializzazione del farmaco.

**Effetti epatici:** Nel corso degli studi clinici con Accoleit, sono stati osservati livelli elevati delle concentrazioni sieriche delle transaminasi. Tali modifiche si sono generalmente risolte proseguendo la terapia o sospendendola. In rari casi l'andamento dei valori delle transaminasi era quello tipico dell'epatite indotta da farmaco; i valori si sono normalizzati con la sospensione della terapia con Accoleit.

In concomitanza all'utilizzo di Accoleit è stata anche riportata iperbilirubinemia, senza aumenti dei valori dei test di funzionalità epatica.

Le osservazioni effettuate dopo la commercializzazione del farmaco hanno messo in evidenza rari casi di epatite sintomatica, in presenza o meno di iperbilirubinemia, associata all'impiego di Accoleit. Tali casi si sono generalmente risolti dopo l'interruzione della terapia con Accoleit. La grande maggioranza di questi casi è stata riportata nella popolazione femminile. (vedere anche paragrafo 4.4)

**Infezioni:** nel corso degli studi clinici controllati con placebo è stato osservato un aumento dell'incidenza delle infezioni nei pazienti anziani trattati con Accoleit. Le infezioni erano in prevalenza di lieve entità, soprattutto a carico dell'apparato respiratorio e tali da non richiedere la sospensione della terapia con Accoleit.

“Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)”.

## 4.9 Sovradosaggio

Sono state ricevute segnalazioni di sovradosaggio con Accoleit. In tali segnalazioni con dosi eccessive di Accoleit, non sono stati osservati sintomi significativi. La lavanda gastrica e/o l'utilizzo di carbone attivo possono essere considerati in casi selezionati di eccessivo sovradosaggio di Accoleit. Sono comunque indicate misure di supporto generali.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiasmatici per uso sistemico

Codice ATC: R03DC01

La produzione di leucotrieni (LT) e l'interazione con i relativi recettori sono elementi importanti nella fisiopatologia dell'asma bronchiale. Gli effetti dei leucotrieni sono molteplici e comprendono la contrazione della muscolatura liscia, l'edema delle vie aeree ed una alterazione delle attività cellulari che si associa al processo infiammatorio, con l'ingresso di granulociti eosinofili nel polmone.

Tali effetti contribuiscono ai segni ed ai sintomi dell'asma, e sono ad essi strettamente correlati. Accoleit agisce come agente anti-infiammatorio, riducendo gli effetti dei citati mediatori pro-infiammatori.

Accoleit è un peptide che somministrato per via orale esercita un potente antagonismo competitivo, altamente selettivo, nei confronti dei recettori dei leucotrieni LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> e LTE<sub>4</sub>, componenti delle sostanze dell'anafilassi a reazione tardiva (SRS-A).

Studi in vitro hanno dimostrato che Accoleit antagonizza in ugual modo l'attività contrattile dei tre peptidi leucotrienici (C<sub>4</sub>, E<sub>4</sub> e D<sub>4</sub>) sulla muscolatura liscia delle vie aeree di conduzione dell'uomo.

Gli studi sull'animale hanno dimostrato che Accoleit previene efficacemente l'aumento della permeabilità vascolare indotto dai leucotrieni peptidici, che determina l'insorgenza di edema delle vie aeree, ed è inoltre in grado di inibire l'ingresso di granulociti eosinofili mediato dai leucotrieni nelle vie aeree.

Nel corso degli studi clinici è stata dimostrata la specificità d'azione di Accoleit, che agisce sui recettori dei leucotrieni ma non su quelli delle prostaglandine, dei trombossani, dell'istamina e dell'acetilcolina.

Negli studi clinici Accoleit ha dimostrato di possedere proprietà anti-infiammatorie. La somministrazione di Accoleit per cinque giorni determina la riduzione dei componenti cellulari e non cellulari dell'infiammazione delle vie aeree indotta dalla somministrazione di antigene. In studi controllati con placebo che prevedevano la broncospasmo segmentaria selettiva con allergeni, seguita da lavaggio bronco-alveolare a 48 ore di distanza, Accoleit ha dimostrato di ridurre l'aumento dei basofili, dei linfociti e dell'istamina, e di ridurre la produzione stimolata di superossido da parte dei macrofagi alveolari.

Accoleit diminuisce l'aumento dell'iperreattività bronchiale stimolata dall'inalazione di allergeni, nonché la broncocostrizione indotta dalla somministrazione del fattore di attivazione delle piastrine.

Inoltre la somministrazione a lungo termine di Accoleit alla dose di 20 mg due volte al giorno porta ad una diminuzione della sensibilità alla metacolina. Nel corso degli studi clinici effettuati per valutare la terapia cronica con Accoleit, si è osservato un miglioramento dei parametri di funzionalità respiratoria, misurati al tempo della minima concentrazione plasmatica del farmaco, indicativo di una riduzione prolungata dell'ostruzione delle vie aeree dovuta alla componente infiammatoria.

Accoleit determina una riduzione dose-dipendente della broncocostrizione indotta dall'inalazione di leucotriene D4.

I pazienti asmatici sono circa 10 volte più sensibili dei soggetti non asmatici all'azione broncocostrittiva del leucotriene D4. Una dose singola di Accoleit, somministrata per via orale, permette al paziente asmatico di inalare una dose 100 volte più elevata di leucotriene D4 e determina una protezione significativa anche a 12 e a 24 ore dalla somministrazione.

Accoleit inibisce la risposta broncocostrittiva indotta da diversi tipi di stimolazione, fra cui l'inalazione di biossido di zolfo, l'esercizio fisico e l'aria fredda.

Accoleit determina una attenuazione della fase precoce e della fase tardiva della reazione infiammatoria indotta da vari antigeni quali l'erba, l'ambrosia, la forfora di gatto e le miscele di antigeni. In alcuni pazienti, la somministrazione di Accoleit è in grado di prevenire completamente la comparsa di attacchi di asma indotti dall'esercizio fisico e dalla stimolazione con allergeni.

Accoleit è indicato come farmaco di prima scelta per la terapia di mantenimento dei pazienti asmatici i cui sintomi non vengono controllati in maniera soddisfacente con una terapia beta-agonista "al bisogno". Nei pazienti sintomatici Accoleit determina un miglioramento dei sintomi (riducendo la sintomatologia asmatica notturna e diurna), migliora la funzionalità respiratoria, riduce la necessità di una terapia concomitante con beta-agonisti e diminuisce l'incidenza di riacutizzazioni.

Negli studi clinici è stato notato un significativo effetto di prima dose sul tono bronchiale dopo due ore dalla somministrazione, quando non è ancora stata raggiunta la concentrazione plasmatica di picco. Un iniziale miglioramento della sintomatologia asmatica è ottenibile durante la prima settimana di trattamento, e spesso nel corso dei primi giorni di terapia.

Accoleit viene somministrato come terapia orale da assumere due volte al giorno; questa sua caratteristica può assumere un particolare valore



nei pazienti con difficoltà di somministrazione o di compliance nell'utilizzo delle terapie di mantenimento per via inalatoria.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La concentrazione plasmatica di picco di zafirlukast viene raggiunta circa tre ore dopo la sua somministrazione per via orale.

La somministrazione 2 volte al giorno di Accoleit, a dosaggi compresi fra 30 mg e 80 mg, ha determinato un basso accumulo del farmaco nel plasma (da non misurabile a 2.9 volte il valore della concentrazione dopo la prima dose; valore medio: 1.45; valore mediano: 1.27). L'emivita terminale di zafirlukast è di circa 10 ore. Le concentrazioni di zafirlukast allo stato stazionario sono risultate proporzionali alla dose somministrata e conformi a quanto previsto dai dati di farmacocinetica a dose singola.

Le caratteristiche farmacocinetiche di zafirlukast nei pazienti adulti ed adolescenti affetti da asma sono risultate simili a quelle rilevate nei soggetti adulti sani di sesso maschile. I parametri farmacocinetici di zafirlukast dopo correzione in funzione del peso corporeo, non differiscono tra uomo e donna.

La somministrazione di Accoleit in concomitanza con il cibo aumenta la variabilità della biodisponibilità di zafirlukast, e nella maggior parte dei casi (75%) la riduce di circa il 40%.

Zafirlukast viene ampiamente metabolizzato. Dopo somministrazione di una dose marcata si recupera circa il 10% della dose nelle urine e l'89% nelle feci. Il composto come tale non è presente nelle urine. I metaboliti identificati nel plasma umano sono risultati essere almeno 90 volte meno potenti di zafirlukast in un test standard di attività in vitro.

Nei pazienti anziani e nei pazienti affetti da cirrosi alcolica stabile si verifica un aumento di due volte della C<sub>max</sub> e della AUC rispetto a quella di soggetti sani trattati con le stesse dosi di Accoleit (vedere 4.2 e 4.4).

Nei pazienti affetti da insufficienza renale non sono state osservate differenze significative nella farmacocinetica di zafirlukast rispetto ai soggetti sani.

Zafirlukast è legato per circa il 99% alle proteine plasmatiche umane, soprattutto all'albumina, fino a concentrazioni comprese fra 0.25 e 4.0 microgrammi/ml.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Dopo somministrazione di dosi multiple di farmaco superiori a 40 mg/kg/die per periodi fino a 12 mesi, si è osservata epatomegalia associata a modificazioni degenerative o steatosiche del fegato o alla deposizione di glicogeno nei ratti, nei topi e nei cani. Aggregati di istiociti sono stati osservati in vari tessuti del cane.

Topi maschi trattati con zafirlukast alla dose di 300 mg/kg/die, hanno mostrato un aumento dell'incidenza di adenomi epatocellulari rispetto agli animali di controllo.

Ratti trattati con zafirlukast alla dose di 2000 mg/kg al giorno hanno mostrato un aumento dell'incidenza di papillomi vescicali rispetto agli animali di controllo.

In test di mutagenicità zafirlukast non ha mostrato effetti mutageni.

I dati relativi al topo e al ratto mostrano ampi margini di sicurezza, un valore di soglia nettamente al di sopra della dose senza effetto, l'assenza di genotossicità e la limitazione a una singola specie.

Si conclude che l'induzione del tumore della vescica nei ratti e del tumore epatico nei topi siano di improbabile rilevanza per l'uomo.

Nel corso degli studi preclinici non sono emersi altri dati degni di nota.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Croscarmellosa sodica

**Lattosio monoidrato**

Cellulosa microcristallina

Povidone

Magnesio stearato

Ipromellosa

Titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a + 30° C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister in alluminio/alluminio.

Accoleit 20 mg: 28 compresse rivestite con film da 20 mg

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento..

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**AstraZeneca S.p.A.**

Palazzo Volta

Via F. Sforza

20080 Basiglio (MI)

**8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Accoleit 20 mg compresse rivestite con film: 28 compresse - A.I.C.: 031964012

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

AIC: Agosto 1998 / Rinnovo: Agosto 2003

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**