

雅樂得錠20公絲

‘Accolate’ Tablets 20 mg

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第022398號

外觀：含20 mg Zafirlukast 之錠劑。

適應症：治療支氣管性哮喘。

劑量與給與方法：

‘Accolate’ 應連續服用。

- 成人及12歲以上之兒童：

劑量為一顆20mg之錠劑，每天2次。不應超過此一劑量。較高之劑量可能會升高與肝毒性有關之一個或多個肝臟酵素。

由於食物可能會降低 zafirlukast之生體可用率，‘Accolate’不應與食物併服。

- 老人：

老年人 (大於65歲) 之zafirlukast廓清率會明顯的降低，而其C_{max}及AUC約為年輕人的2倍。然而，zafirlukast在老年人身上的蓄積並未比在參與多次劑量臨床研究之氣喘成人所見到之情況高，而且在老人身上之動力學改變所造成之後果尚不知道。

‘Accolate’用於65歲以上老人之臨床經驗有限，因此建議應小心使用直到有進一步的資料。

- 兒童：

目前沒有 ‘Accolate’ 用於12歲以下兒童之臨床經驗。在安全性資料取得前，‘Accolate’ 禁用於兒童。

- 腎功能損傷：

輕微腎功能損傷的病人不須調整劑量。然而，中度到重度腎功能不全的病人之臨床經驗有限，故給藥時並無明確建議劑量(請見藥物動力學)。「Accolate」使用在此類病人時應小心謹慎。

禁忌：

‘Accolate’不應給予以前曾對本品或其任一成份過敏者。

‘Accolate’ 禁用於有肝功能損傷或肝硬化的病人。對肝炎病人之研究或對肝硬化病人之長期研究尚未進行。

在安全性資料取得前，‘Accolate’ 禁用於12歲以下的兒童。

警告及使用注意事項：

‘Accolate’應規律服用以達效果，即使是在沒有症狀的期間。在氣喘急速加劇時，一般應繼續使用‘Accolate’。

使用‘Accolate’並不能因而降低既有的類固醇治療。

與吸入性類固醇類及 cromones (disodium cromoglycate, nedocromil sodium) 一樣，‘Accolate’不適用於恢復急性氣喘發作之氣管痙攣。

‘Accolate’用於治療易變 (labile) 或不穩定的氣喘，尚未被評估。

嗜依紅性白血球增多 (eosinophilic condition) 的狀況，包括Churg-Strauss徵候群及嗜伊紅性肺炎曾被報告與‘Accolate’之使用有關，表現可能牽涉各種身體系統，包括血管炎紅疹、肺部症狀惡化、心臟併發症或神經病變，因果關係尚未被證實也未被反駁。若病人產生嗜依紅性白血球增多 (eosinophilic condition) 或Churg-Strauss徵候群類型的疾病，應停用‘Accolate’，不應再執行再挑戰 (re-challenge) 試驗且不應再開始以Accolate治療。

在以‘Accolate’治療期間，血清轉氨基酵素 (transaminase) 濃度增高的現象可能會發生。這些現象通常沒有症狀而且是暫時性的，這可能代表肝毒性的早期跡象，但極少數與較嚴重的肝細胞損傷、猛暴性肝炎及肝衰竭有關。非常少的上市後個案，在發生嚴重肝細胞損傷之前，沒有出現暗示肝功能不良的臨床症狀或徵兆。

若有臨床症狀或徵兆顯示發生肝功能不良時 (如：食慾減退、噁心、嘔吐、右上腹部疼痛、疲勞、嗜睡、類流行性感冒症狀、肝變大、搔癢及黃疸)，應停用Accolate，並立即測定血清轉氨基酵素，特別是血清ALT，應視情況處理病人。醫師可考慮定期肝功能檢查的重要性，定期的血清轉氨基酵素檢測雖尚未被證實可預防嚴重的肝功能損傷，但一般認為早期發現藥物所誘發的肝功能損害並配合可疑藥物的停用可增加痊癒的可能性。若肝功能檢測顯示肝毒性的結果，應立即停用‘Accolate’，並視情況處置病患。由於無其他可歸咎之原因造成肝毒性而停用Accolate的病患，不可再使用Accolate。

Accolate不建議用於肝損傷，包括肝硬化的病患。

與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用

‘Accolate’可與其他常規用於處理氣喘及過敏的療法一起併用。例如吸入性類固醇、吸入性及口服支氣管擴張劑療法、抗生素及抗組織胺，皆曾與Accolate一起併用而沒有不良的交互作用。

‘Accolate’可與口服避孕藥併用而沒有不良交互作用。

與 warfarin 併用會使最高 prothrombin 時間增加約 35%。因此，建議若 'Accolate' 與 warfarin 併用時，應嚴密監測其 prothrombin 時間。此交互作用可能是因 zafirlukast 對 cytochrome P450 2C9 isoenzyme 系統的抑制所造成。

在臨床試驗中，與 theophylline 併用可能會使血漿 zafirlukast 濃度降低約 30%，但對血漿 theophylline 濃度並無影響。然而，在上市後之監視時期，曾有幾個罕見的病例在併服 'Accolate' 時出現 theophylline 濃度上升的現象。

與 terfenadine 併用會使 zafirlukast 之 AUC 降低約 54%，但對血漿 terfenadine 濃度並無影響。

與乙醯水楊酸 ('aspirin', 650mg 一天四次) 併用可能會引起血漿 zafirlukast 濃度增加約 45%。

與 erythromycin 併用會使血漿 zafirlukast 濃度降低約 40%。

抽煙者之 zafirlukast 廓清率可能會增加約 20%。

濃度在 10 microgram/ml (含) 以上時，zafirlukast 會造成在測定動物血漿之膽紅素時其分析值上升。然而，zafirlukast 尚未顯示會干擾分析人類血漿膽紅素之 2, 5-dichlorophenyl diazonium salt 方法。

懷孕與授乳

'Accolate' 對人類懷孕的安全性尚未被確立。在動物研究中，zafirlukast 並未對生殖力有任何明顯的影響，而且也未顯示對胎兒有任何的致畸性或選擇性的毒性作用。然而，應衡量其潛在的危險性及在懷孕時繼續治療的好處。僅有在有明顯的需要時，才能在懷孕期間使用 'Accolate'。

Zafirlukast 會分泌至人類乳汁中。'Accolate' 不應用於授乳婦。

對駕駛及操作機器能力的影響

未有證據顯示 'Accolate' 會影響駕駛及使用機器的能力。

可能的不良反應

以下不良反應曾被報告與 'Accolate' 的給予有關：

胃腸不適：噁心，嘔吐，腹痛，肝炎（罕見）。

肝膽方面：症狀性肝炎同時具有或不具有高膽紅素血症（罕見），高膽紅素血症但未造成肝功能指數提高（罕見），肝衰竭（非常罕見），猛暴性肝炎（非常罕見）。

全身性：憂鬱（常見）。

骨骼肌肉方面：關節痛（罕見），肌痛（罕見）。

皮膚方面：皮疹（包括起水泡的發疹）、搔癢（罕見），包括蕁麻疹及血管水腫之過敏反應（罕見）、水腫（不常見）。

神經學：頭痛(常見)、失眠(常見)。

血液學：瘀傷(罕見)，包括痛經之月經失調(罕見)，血小板減少症(罕見)，顆粒性白血球缺乏症(非常罕見)。

以上事件可藉由停止'Accolate'療法後恢復正常。頭痛(常見)及胃腸不適(常見)的症狀通常輕微而且不須停藥。

在以安慰劑對照的臨床試驗中，曾觀察到給與'Accolate'的老年病人，其感染的發生率增加(7.8%比1.4%)。感染通常輕微，主要影響呼吸道。

過量

只有有限的資料關於人類'Accolate'過量結果的資訊

沒有關於人類'Accolate'過量結果的資訊。處理應為支持性的。藉由洗胃除去過量藥品可能會有幫助。

藥理性質

藥效作用學性質

ATC碼：R03D C01.

藥物治療類別:白三烯素 (Leukotriene) 接受體拮抗劑

Cysteinyl leukotrienes (LTC₄、 LTD₄及LTE₄) 是由包括肥胖細胞 (mast cell) 及嗜酸性白血球 (eosinophil) 等各種細胞所分泌之強力發炎 eicosanoids。這些重要的促氣喘媒介物會與在人類呼吸道被發現之 cysteinyl leukotriene 接受器結合。

Leukotriene 的產生及其接受器的佔據，被發現與氣喘之病理生理學有關。其作用包括平滑肌收縮、呼吸道水腫及與發炎過程有關之細胞活動的改變，包括酸性白細胞流入肺中。

'Accolate' 是一種競爭性的、具高度選擇性且強力之口服 peptide leukotriene LTC₄、 LTD₄ 及 LTE₄ 拮抗劑，LTC₄、 LTD₄ 及 LTE₄ 是過敏之慢性反應物質的成份。在體外研究曾顯示 'Accolate' 以相同的程度拮抗這三種 peptide leukotrienes (leukotriene C₄, D₄ 及 E₄) 在人類呼吸道肌肉的收縮活性。動物研究曾顯示 'Accolate' 對預防 peptide leukotriene 引起之血管通透性增加所導致之呼吸道水腫及抑制 peptide leukotriene 引起之嗜酸性白血球流入呼吸道有效。

'Accolate' 之專一性已藉由其對 leukotriene 接受器，而非 prostaglandin、thromboxane、cholinergic 及 histamine 接受器之作用，在臨床試驗中顯現。

在一個先以過敏原作支氣管刺激 (segmental bronchoprovocation)，然後在48小時後作支氣管肺泡灌洗之安慰劑對照研究中，zafirlukast 降低嗜鹼白血球、淋巴球及組織胺的升高，並且降低經肺泡巨噬細胞 (macrophage) 所刺激產生的 superoxide。'Accolate' 可減弱隨吸入過敏原 challenge 所產生之支氣管過度敏感性 (hyperresponsiveness) 增加。再者，長期投與 zafirlukast 20mg 一天兩次，會減少對 methacholine 的敏感性。

再者，在評估‘Accolate’長期治療的臨床試驗中，在其血中濃度最低點時所測的肺功能顯示比治療前的基準改善。

‘Accolate’顯現對吸入性 LTD₄所引起之支氣管收縮，具有與劑量有關之抑制作用。氣喘病人對吸入性 LTD₄所引起之支氣管收縮作用約更敏感10倍。單一口服劑量之‘Accolate’可使氣喘病人能吸入100倍的 LTD₄，而且顯現出明顯的保護作用達12至24小時。

‘Accolate’可抑制因許多種challenge所造成之支氣管收縮，例如對sulphur dioxide、運動及冷空氣的反應。‘Accolate’可減弱因草、貓過敏 (cat dander)、豕草 (ragweed) 及混合過敏原所造成的早期及晚期發炎反應。

對無法以beta作用劑 (agonist) 療法 (於需要時給予) 得到適當控制的氣喘病人，‘Accolate’可以改善症狀 (降低白天及夜間氣喘症狀)、改善肺功能、降低併用beta協同劑之需要，並降低惡化的發生率。相似的好處也曾在接受高劑量吸入性類固醇之較嚴重氣喘病人身上見到。

在臨床研究中，在投藥2小時內，當最高血漿濃度尚未達到時，有觀察到對基準支氣管運動張力 (baseline bronchomotor tone)的明顯第一劑量作用。氣喘症狀於服藥後第一個星期內即有初期改善，而且通常是在以‘Accolate’治療後的前幾天。

藥品動力學性質

Zafirlukast之最高血漿濃度大約在口服給與‘Accolate’ 3小時後達到。

將‘Accolate’與食物併服會使zafirlukast生體可用率的變異性增加，並降低大部分 (75%) 病人的生體可用率，下降約40%。

每天給與2次‘Accolate’ (30-80 mg bd)，zafirlukast在血漿中的積蓄很低 (介於無法測得至第一次劑量值的2.9倍之間；平均為1.45倍；中位數為1.27倍)。Zafirlukast之最終相半衰期約為10小時。Zafirlukast之穩定狀態血漿濃度與劑量成正比並可自單劑量的藥品動力學的資料預測出。

Zafirlukast 被廣泛的代謝。在給與有輻射標記之劑量後，由尿液排出量約佔劑量的10%，而糞便排泄約佔89%。Zafirlukast不會於尿液中被偵測到。在人體血漿中被確認之代謝物其強度至少比zafirlukast在標準體外研究中的活性低90倍。

Zafirlukast在0.25~4 microgram/ml之濃度範圍約有99%與人體血漿蛋白質結合，主要是albumin。

對特殊人群之藥品動力學研究，曾在相當少數的受試者身上進行，而下列動力學資料之臨床意義尚未確立。

Zafirlukast於氣喘的青少年及成人之藥品動力學與健康成人的藥品動力學性質相似。當調整體重的因素，zafirlukast之男性及女性藥品動力學並無明顯差異。

老年人及有穩定酒精性肝硬化者，給予相同劑量的' Accolate'，其Cmax及AUC比正常人大約增加2倍。

輕微腎功能損傷病人及正常人之zafirlukast藥品動力學並無明顯差異。然而，使用於中度到重度腎功能不全的病人之臨床資料有限，故zafirlukast給予此類病人時應小心謹慎。

臨床前試驗之安全性資料

在多次給與大於 40mg/kg/天之劑量至12個月，在大鼠、小白鼠及狗身上可見到與變性/脂肪改變或肝醣附著有關之肝臟變大。在狗的一些組織曾見到組織細胞聚集的現象。

被給予每天300mg/公斤zafirlukast之雄性小白鼠與對照動物相比，肝細胞腺瘤 (hepatocellular adenomas) 的發生率增加。被給予每天2000mg/kg zafirlukast之大鼠與對照動物相比，膀胱乳頭狀瘤 (urinary bladder papilloma) 的發生率增加。Zafirlukast在一連串的試驗中並未有致突變性。這些發現在人類長期使用' Accolate'的臨床重要性尚未確定。

並無其他來自臨床前試驗的顯著發現。

貯存：

請貯存於30° C以下。

保存期限：

請見鋁箔或外盒。

包裝大小：

請見外盒。

修改日期

2005年6月

製造廠：AstraZeneca UK Limited

製造廠地址：Silk Road Business Park, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

地址：台北市敦化南路二段207號21樓

電話：(02)23782390