

雅樂得錠20毫克  
'Accolate' Tablets 20 mg  
Zafirlukast錠

P038734

本藥須由醫師處方使用  
衛署藥輸字第022398號  
定性與定量組成  
每錠 Accolate 含有 20 mg 的 Zafirlukast。

劑型  
膜衣錠  
白色或灰白色圓形，雙凸膜衣錠  
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Cmax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。  
警告及特別使用注意事項：  
'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'。  
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。  
在開始使用'Accolate'之後，吸入性或口服類固醇治療不宜突然停止。  
使用抗白三烯藥物(包括Accolate)的氣喘患者很少出現全身性嗜伊紅性白血球增多，嗜伊紅性肺炎或全身性血管炎的臨床特徵，符合Churg-Strauss症候群。表現可能涉及身體各系統，包括血管炎性皮疹，肺部症狀惡化，心臟併發症或神經病變。這些事件通常(但未必)與減少和/或撤回類固醇治療有關，既不能排除，也不能確定白三烯受體拮抗劑(包括Accolate)可能與出現Churg-Strauss症候群有關。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，其中有些致死。曾有極少數以前沒有肝功能不全臨床徵候或症狀的患者發生猛爆性肝炎和肝功能衰竭的報告。  
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。

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%。  
與Fluconazole (CYP2C9抑制劑) 併用時，會引起zafirlukast的血漿濃度上升約60%。此交互作用在臨床症狀上的影響未知。  
與itraconazole (CYP3A4抑制劑) 併用時，並未造成zafirlukast的血漿濃度改變。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  
投予Accolate 可能伴隨下列不良影響，這些反應根據頻率分類 (很常見≥1/10; 常見≥1/100至1/10; 不常見≥1/1000至<1/100; 罕見≥1/10000至<1/1000; 非常罕見<1/10000; 不明 (無法從現有的資料估計))。

感染和寄生蟲感染:	很常見: 感染
血液和淋巴系統的異常:	罕見: 出血性疾病, 包括月經過多、血小板減少 不明: 顆粒性白血球缺乏症 <sup>1</sup>
免疫系統的異常:	不常見: 過敏反應 <sup>1</sup> 罕見: 血管水腫 <sup>1</sup>
精神方面異常:	不常見: 失眠 <sup>1</sup>
神經系統的異常:	常見: 頭痛
胃腸消化系統的異常:	常見: 噁心, 嘔吐, 腹痛
肝膽系統的異常:	常見: 轉氨酶濃度升高 不常見: 高膽紅素血症 罕見: 肝炎 不明: 猛爆性肝炎, 肝衰竭
皮膚和皮下組織產生異常:	常見: 皮疹 <sup>1</sup> 不常見: 蕁麻疹 <sup>1</sup> , 皮膚瘙癢 <sup>1</sup> 罕見: 水泡 <sup>1</sup>
肌肉骨骼和結締組織方面的異常:	常見: 肌痛 不常見: 關節痛
全身性的障礙和投藥部位狀況:	不常見: 水腫 <sup>1</sup> , 全身乏力 <sup>1</sup>
損傷、中毒和因醫療處置造成的併發症:	罕見: 瘀傷 <sup>1</sup>

<sup>1</sup> 這些事件通常在停止治療後消退。

對肝臟的影響：  
在Accolate的臨床試驗中，曾觀察到血清轉氨酶濃度升高。這些變化通常在繼續接受治療或停止治療後消退。轉氨酶的概況符合藥物性肝炎的情況很少發生，在停止 Accolate 治療後消退。  
使用Accolate也曾伴隨高膽紅素血症，但肝功能指數未升高。  
上市後有極少數肝炎症狀(無論有否伴隨高膽紅素血症)與使用Accolate有關的報告。這些現象通常在停止Accolate治療後消退。大多數個案發生在女性。曾有極少數猛爆性肝炎和肝功能衰竭的報告，有時有致命的結果 (亦見警語和使用特別注意事項)。

感染：  
安慰劑對照臨床試驗在使用Accolate的老年患者觀察到感染的發生率增加。通常是輕度感染，主要影響呼吸道，因此無須停止Accolate治療。  
過量  
只有有限的資料關於人類'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 (LTC<sub>4</sub>、 LTD<sub>4</sub>及LTE<sub>4</sub>) 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。

Area for text

Edge code area

Font information  
Font family: Nimbus Sans  
Body text size: 11 pt

AstraZeneca	Perigord Job No.:	234923	Printable Colours:	<div>Black</div> <div>P485</div>	Non Print:	Perigordpremedia
	Market:	Taiwan				
	Version No.:	01				
	Date & Time:	21 August 2014 11:40				
	Ops Component Code:	P038734				
	Drawing Ref:	630170L4				
	Pharma Code:	1350				
	Description:	Accolate leaflet				

Bar prints 100mm @ 100%

Drawing Ref: 630170L4

Dimensions (mm):  
Length: 630.00  
Width: 170.00

Version: 2 - 15.01.2014

Created by: JH

Ops site: Macclesfield





‘Accolate’是一種競爭性的、具高度選擇性且強力之口服peptide leukotriene LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及LTE<sub>4</sub>拮抗劑, LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>及LTE<sub>4</sub>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 C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub>及E<sub>4</sub>) 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 LTD<sub>4</sub>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 LTD<sub>4</sub>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LTD<sub>4</sub>, 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 bid), 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之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。

賦形劑

交聯羧甲基纖維素鈉(Croscarmellose sodium)  
羥丙甲纖維素 E464 (Hypromellose E464)  
單水乳糖  
硬脂酸鎂 E572  
微晶纖維素 E460  
聚維酮(Povidone)  
二氧化鈦 E171

不相容性: 無已知

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: 2014年2月  
RITA.000-029-748.8.0

ACCOLATE 是阿斯特捷利康公司集團的商標  
©AstraZeneca 2008 –2014

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



P038734J

Font information

Font family: Nimbus Sans

Body text size: 11 pt

<div>AstraZeneca</div>	Perigord Job No.:	234923	<div>Printable Colours:</div> <div><div></div>Black</div> <div><div></div>P485</div>	<div>Non Print:</div> <div><div></div>Profile</div> <div><div></div>Technical Info</div>	<div>Perigordpremedia</div>
	Market:	Taiwan			
	Version No.:	01			
	Date & Time:	21 August 2014 11:40			
	Ops Component Code:	P038734			
	Drawing Ref:	630170L4			
Pharma Code:	1350				
Description:	Accolate leaflet				