

MONOGRAPHIE

Pr ACCOLATE®

(comprimés de zafirlukast)

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

AstraZeneca Canada Inc.
1004 Middlegate Road
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Date de révision :
5 juillet 2011

www.astrazeneca.com

Numéro de contrôle de la présentation : 146108

ACCOLATE® est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

Pr ACCOLATE®

(comprimés de zafirlukast)

Comprimés à 20 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs des leucotriènes

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le zafirlukast est un antagoniste sélectif et compétitif des récepteurs des leucotriènes D₄ et E₄ (LTD₄ et LTE₄), composantes de la substance à réaction différée de l'anaphylaxie (SRD-A). La production de leucotriènes cystéiniques et l'occupation des récepteurs ont été associées à la physiopathologie de l'asthme, dont l'œdème des voies respiratoires, la contraction du muscle lisse et l'altération de l'activité cellulaire liée au processus inflammatoire, lesquels contribuent aux signes et aux symptômes de l'asthme. Une étude a révélé que les patients asthmatiques étaient de 25 à 100 fois plus sensibles à l'activité bronchoconstrictrice du LTD₄ inhalé que les sujets non asthmatiques.

Des études *in vitro* ont montré que le zafirlukast inhibait l'activité contractile de trois leucotriènes (LTC₄, LTD₄ et LTE₄) dans le muscle lisse des voies respiratoires de conduction chez les animaux de laboratoire et les humains. Le zafirlukast a prévenu les augmentations de la perméabilité vasculaire cutanée provoquées par le LTD₄ intradermique et inhibé l'influx d'éosinophiles déclenché par l'inhalation de LTD₄ dans les poumons des animaux. Des tests de provocation par des allergènes par inhalation chez des moutons sensibilisés ont révélé que le zafirlukast avait inhibé les réactions des voies respiratoires aux allergènes, dont les réactions précoce et tardive et l'hyperréactivité non spécifique.

Chez l'homme, le zafirlukast a inhibé la bronchoconstriction causée par plusieurs types d'allergènes par inhalation. Le prétraitement par l'administration orale de doses uniques de zafirlukast a inhibé la bronchoconstriction causée par l'anhydride sulfureux et l'air froid chez les patients asthmatiques. Le prétraitement par des doses uniques de zafirlukast a atténué les réactions précoce et tardive provoquées par l'inhalation de divers allergènes tels que le gazon, les phanères de chat, le pollen de l'herbe à poux et des allergènes mixtes chez des patients

asthmatiques. Le zafirlukast a également freiné l'aggravation de l'hyperréactivité bronchique à l'histamine inhalée qui a suivi le test de provocation par des allergènes par inhalation.

Études cliniques

Trois essais cliniques de 13 semaines à double insu, randomisés et contrôlés par placebo, portant sur 1380 patients atteints d'asthme d'intensité légère à modérée ont montré qu'ACCOLATE (zafirlukast) avait calmé les symptômes diurnes d'asthme, réduit le nombre de réveils nocturnes et de symptômes matinaux d'asthme ainsi que l'emploi d'agonistes β_2 de secours.

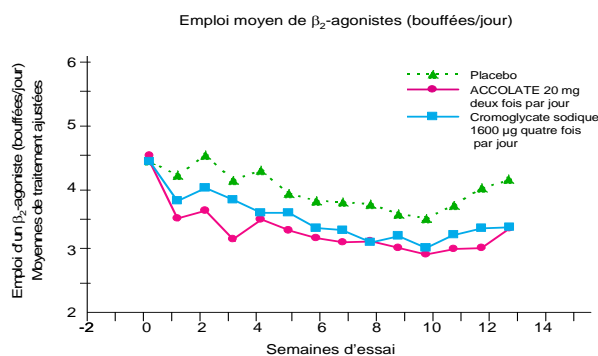
ACCOLATE a également augmenté le volume expiratoire maximal seconde (VEMS) et le débit expiratoire de pointe (DEP) du matin. Dans ces études, les patients avaient un VEMS de départ moyen d'environ 75 % des valeurs normales prévues et avaient besoin de 4 à 5 bouffées en moyenne de salbutamol par jour. Les résultats des essais les plus vastes sont indiqués au tableau ci-dessous.

Tableau 1 **Variation moyenne par rapport aux valeurs de départ en fonction des critères de l'étude**

		ACCOLATE	Placebo
		20 mg 2 fois/jour	
Paramètre		n = 514	n = 248
Score des symptômes diurnes d'asthme	(échelle 0-3)	-0,44*	-0,25
Réveils nocturnes	(nombre/semaine)	-1,27*	-0,43
Symptômes matinaux d'asthme	(jours/semaine)	-1,32*	-0,75
Emploi d'un agoniste β_2 de secours	(bouffées/jour)	-1,15*	-0,24
VEMS	(L)	+0,15*	+0,05
DEP du matin	(L/min)	+22,06*	+7,63
DEP du soir	(L/min)	+13,12	+10,14

*p < 0,05, comparé au placebo

Dans un deuxième essai de moindre envergure, l'effet d'ACCOLATE sur la plupart des paramètres d'efficacité était comparable à celui du témoin actif (cromoglycate sodique par inhalation à raison de 1600 µg quatre fois par jour) et supérieur à celui du placebo à la fin de l'essai pour ce qui est de la réduction de l'emploi d'un agoniste bêta₂ de secours (figure ci-dessous).



Dans ces essais, l'atténuation des symptômes d'asthme s'est manifestée moins d'une semaine après l'instauration du traitement par ACCOLATE. Le rôle d'ACCOLATE dans le traitement de patients atteints d'asthme plus grave ou de patients prenant un antiasthmatique autre qu'un agoniste bêta₂ de secours par inhalation au besoin ou sous forme de médicament ayant un effet d'épargne stéroïdienne administré par inhalation ou par voie orale, reste à préciser.

Pharmacocinétique

Absorption : Le zafirlukast est rapidement absorbé après l'administration orale. La biodisponibilité absolue du zafirlukast est inconnue. Les concentrations plasmatiques de pointe sont atteintes trois heures après la prise. Dans deux études distinctes, l'une avec prise simultanée d'un repas riche en matières grasses et l'autre avec prise simultanée d'un repas riche en protéines, la biodisponibilité moyenne d'ACCOLATE pris avec des aliments a été réduite d'environ 40 %.

Cinétique plasmatique et élimination : La demi-vie d'élimination terminale moyenne du zafirlukast est d'environ 10 heures chez les sujets sains et les sujets asthmatiques. Les concentrations plasmatiques du zafirlukast à l'état d'équilibre sont proportionnelles à la dose et prévisibles d'après les données sur la pharmacocinétique d'une dose unique. Dans la fourchette de concentrations variant de 0,25 à 10 µg/mL, le zafirlukast se lie dans une mesure de plus de 99 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine.

Biotransformation : Le zafirlukast est largement métabolisé. Suivant l'administration par voie orale d'une dose radiomarquée, l'excrétion urinaire compte pour environ 10 % de la dose, le reste étant excrété dans les selles. Le zafirlukast non métabolisé n'est pas décelé dans l'urine. Des études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont montré que les métabolites hydroxylés du zafirlukast sont formés par l'entremise de la voie enzymatique du cytochrome P450 2C9 (CYP 2C9). D'autres études *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains révèlent que le zafirlukast inhibe les isoenzymes CYP 3A4 et CYP 2C9 du cytochrome P450 aux concentrations plasmatiques proches de celles obtenues en clinique. Les métabolites du zafirlukast trouvés dans le plasma se sont révélés des antagonistes des récepteurs LTD₄ au moins 90 fois moins puissants que le zafirlukast dans une épreuve standard d'efficacité *in vitro*.

Cas particuliers

Personnes âgées : Des comparaisons croisées menées auprès de patients âgés de 7 ans à plus de 65 ans ont indiqué qu'à la dose moyenne (mg/kg), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) normalisées augmentent et la clairance plasmatique diminue avec l'âge. Chez les patients de plus de 65 ans, la C_{max} et l'ASC sont environ deux à trois fois plus grandes que celles de jeunes adultes.

Insuffisance hépatique : Dans une étude portant sur des insuffisants hépatiques (cirrhose confirmée par biopsie), on a observé que la C_{max} et l'ASC étaient plus élevées dans une mesure de 50-60 % par comparaison aux sujets normaux.

Insuffisance rénale : D'après une comparaison croisée, il n'existe pas de différence apparente dans la pharmacocinétique du zafirlukast entre les insuffisants rénaux et les sujets normaux.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ACCOLATE (zafirlukast) est indiqué pour le traitement prophylactique et prolongé de l'asthme chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus.

ACCOLATE doit être considéré comme un traitement d'appoint chez les patients qui continuent d'éprouver des symptômes d'asthme après une prise en charge initiale par un agoniste bêta à action brève administré au besoin, par un corticostéroïde par inhalation ou par une association d'un corticostéroïde par inhalation et d'un agoniste bêta à action prolongée.

La décision clinique d'administrer ACCOLATE à un patient doit se baser sur une évaluation des risques et des bienfaits individuels.

CONTRE-INDICATIONS

ACCOLATE (zafirlukast) est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité au médicament ou à l'un de ses ingrédients.

ACCOLATE est aussi contre-indiqué dans les cas d'insuffisance hépatique, y compris la cirrhose du foie, et lorsque l'usage d'ACCOLATE a été interrompu à cause d'une hépatotoxicité, si aucune autre imputabilité n'a été déterminée.

MISES EN GARDE

ACCOLATE (zafirlukast) n'est pas indiqué pour faire céder un bronchospasme lors de crises aiguës d'asthme, y compris l'état de mal asthmatique.

Interaction avec la warfarine : L'administration concomitante de warfarine et de zafirlukast provoque une augmentation cliniquement significative du temps de prothrombine. Chez les patients recevant en concomitance un traitement anticoagulant par la warfarine orale et ACCOLATE, il faut surveiller de près le temps de prothrombine et ajuster au besoin la dose d'anticoagulant (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Effets hépatiques :

Essais cliniques :

Des hausses d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques se sont produites, quoique rarement, chez des patients traités par ACCOLATE dans des essais cliniques contrôlés. La plupart de ces cas ont été observés chez des patients asymptomatiques à des doses quatre fois supérieures à la dose recommandée.

Pharmacovigilance :

On considère en général que les taux de manifestations indésirables signalées après la commercialisation du produit sous-estiment de façon importante l'incidence des manifestations.

Des hausses du taux de transaminases sériques peuvent se produire durant le traitement avec ACCOLATE. Les hausses qui ont été observées étaient généralement asymptomatiques et passagères, mais elles pourraient être un indice précoce d'hépatotoxicité. Elles ont été très rarement associées (moins de 1 cas sur 10 000 patients-années) à des cas plus graves de lésions hépatocellulaires, d'hépatite fulminante ou d'insuffisance hépatique ayant abouti dans certains cas à une transplantation du foie ou au décès. **Dans quelques cas plus graves de lésions hépatiques rapportées après la commercialisation du produit, aucun symptôme clinique ni signe avant-coureurs n'avaient signalé la possibilité d'une dysfonction hépatique.** Les manifestations hépatiques suivantes (qui se sont produites principalement chez des femmes) sont ressorties des rapports de pharmacovigilance sur les manifestations indésirables chez des patients à qui on avait administré la dose recommandée d'ACCOLATE (40 mg/jour) : très rares cas (moins de 1 sur 10 000 patients-années) d'hépatite symptomatique (avec ou sans hyperbilirubinémie) ne pouvant être imputés à une autre cause; et très rarement, une hyperbilirubinémie sans élévation des autres paramètres de la fonction hépatique. Dans la

plupart, mais pas la totalité, des déclarations de pharmacovigilance, les symptômes ont régressé et les enzymes hépatiques sont revenues à la normale ou près de la normale après l'arrêt du traitement avec ACCOLATE. **Dans de très rares cas (moins de 1 sur 100 000 patients-années), l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante et/ou une insuffisance hépatique malgré le dépistage précoce des hausses des enzymes hépatiques ou de signes ou symptômes et/ou l'arrêt du traitement avec ACCOLATE.**

Le tableau ci-dessous énumère le nombre et le résultat principal des rapports de pharmacovigilance quant aux manifestations hépatiques spécifiques chez les patients ayant pris ACCOLATE jusqu'au 23 décembre 2003 seulement et n'illustre aucune évaluation de la causalité de ces résultats. La liste des rapports ne tient pas compte des états préexistants ni des traitements concomitants qui auraient pu contribuer aux résultats.

Type de manifestation hépatique	Nombre de rapports	Personnes rétablies	En cours de rétablissement/ rétablissement incomplet au moment du rapport	Décès	Greffe	État inconnu
Insuffisance hépatique*	14	2	4	5	2 (1 décès)	1
Hépatite**	46	16	22	1	0	7
Autre dysfonction hépatique significative	59	20	20	1	0	18

* Comprend 3 cas d'hépatite fulminante signalés qui ont évolué jusqu'à une insuffisance hépatique. Parmi ces patients, 2 d'entre eux sont décédés et le troisième n'était pas encore rétabli au moment du rapport.

** L'hépatite comprend : hépatite, hépatite aiguë, hépatite cholestatique, hépatite auto-immune possible, hépatite chronique active et hépatite chronique.

Avant un traitement par ACCOLATE, tous les patients doivent se soumettre à un dosage des transaminases sériques. Ensuite, le dosage sera effectué à intervalles pendant le traitement. Toutefois, il est à noter que le dosage périodique des transaminases sériques n'a pu prévenir les lésions hépatiques idiosyncrasiques. Des précautions s'imposent particulièrement lors de l'association d'ACCOLATE avec des médicaments ayant des effets hépatotoxiques connus. De tels cas nécessitent une surveillance étroite afin de détecter tout signe d'hépatotoxicité.

Il est crucial que les médecins soient informés des signes et des symptômes de lésions hépatiques et de l'importance d'aviser leurs patients qu'ils doivent demeurer vigilants face aux signes et aux symptômes de lésions hépatiques (p. ex. douleur au quadrant supérieur droit de l'abdomen [hypertrophie du foie], nausées, vomissements, fatigue, léthargie, prurit, ictère, symptômes pseudo-grippaux, anorexie, urine foncée, selles de couleur anormale et/ou blanchâtres), et qu'ils doivent obtenir des soins médicaux immédiatement en présence de ces signes ou symptômes. En présence de signes et de symptômes d'hépatotoxicité ou d'anomalies des taux d'aminotransférases (transaminases) et/ou de bilirubine pendant la prise du médicament, le

traitement avec ACCOLATE doit être immédiatement interrompu et l'état du patient doit être surveillé étroitement. Il faut mesurer immédiatement le taux de transaminases sériques, en particulier l'ALT sérique, et traiter le patient en conséquence. **Dans de très rares cas (moins de 1 sur 100 000 patients-années), l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante et/ou une insuffisance hépatique malgré le dépistage précoce des hausses des enzymes hépatiques ou de signes ou symptômes et/ou l'arrêt du traitement avec ACCOLATE.** Si les tests hépatiques révèlent une dysfonction hépatique, il ne faut pas recommencer le traitement avec ACCOLATE. Si le traitement avec ACCOLATE est interrompu en raison d'une hépatotoxicité qui ne peut être imputée à une autre cause, le patient en question ne doit pas être exposé à nouveau à ce médicament. ACCOLATE est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques, dont la cirrhose du foie (voir CONTRE-INDICATIONS).

PRÉCAUTIONS

Généralités

ACCOLATE (zafirlukast) en comprimés doit être pris régulièrement tel que prescrit, même pendant les périodes sans symptômes. Le traitement par ACCOLATE peut être maintenu pendant les exacerbations aiguës d'asthme.

ACCOLATE n'est pas un bronchodilatateur et ne doit pas être utilisé pour traiter les épisodes d'asthme aigu.

Il faut signaler aux patients qui prennent ACCOLATE de ne pas réduire la dose ni cesser de prendre les autres agents antiasthmatiques prescrits, à moins d'instructions contraires du médecin.

Troubles éosinophiles : Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent des anti-leucotriènes, y compris ACCOLATE, peuvent présenter une éosinophilie générale, une pneumonie éosinophilique ou des signes cliniques d'une vascularite systémique concordant avec le syndrome de Churg-Strauss, un état souvent traité au moyen d'une corticothérapie à action générale. Habituellement, mais pas toujours, ces manifestations ont été associées à une réduction et/ou à un arrêt de la corticothérapie.

Les manifestations peuvent se présenter dans divers systèmes, et comprennent : éruptions cutanées associées à une vascularite, aggravation des symptômes respiratoires, complications cardiaques et/ou neuropathie. On ne peut pas exclure ni établir la possibilité que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, y compris ACCOLATE, pourraient être associés à la survenue du syndrome de Churg-Strauss (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Effets hépatiques

Voir MISES EN GARDE.

Pédiatrie

L'efficacité et l'innocuité d'ACCOLATE chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Pouvoirs carcinogène et mutagène

Dans des études de deux ans sur le pouvoir carcinogène lié à l'administration orale, le zafirlukast a été administré à des doses quotidiennes de 10 à 300 mg/kg à des souris et de 40 à 2000 mg/kg à des rats. Les souris mâles recevant 300 mg/kg/jour de zafirlukast présentaient une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires et les souris femelles, une incidence accrue de sarcomes histiocytaires systémiques comparativement aux groupes témoins. Les concentrations plasmatiques observées à ces doses tumorigènes étaient approximativement 220 fois supérieures à celles observées à la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme. Les rats mâles et femelles ayant reçu 2000 mg/kg/jour du médicament ont présenté une incidence accrue de papillomes cellulaires transitionnels à la vessie comparativement aux groupes témoins. Les concentrations plasmatiques à ces doses tumorigènes étaient environ 200 fois supérieures aux concentrations plasmatiques observées chez l'homme à la dose quotidienne orale maximale recommandée. Les résultats notés chez la souris et le rat montrent qu'ACCOLATE a une grande marge d'innocuité, un seuil d'efficacité bien établi et des données ne s'appliquant qu'à une seule espèce. De plus, ACCOLATE n'a pas de potentiel génotoxique apparent. Il est donc peu probable que l'induction de tumeurs vésicales chez les rats et de tumeurs du foie chez les souris soit pertinente chez l'homme (voir TOXICOLOGIE, Pouvoirs carcinogène et mutagène).

Aucun pouvoir mutagène n'a été décelé dans les dosages de mutation ponctuelle ni dans les tests pour le dépistage d'aberrations chromosomiques (dosage de la clastogénèse) (voir TOXICOLOGIE, Pouvoirs carcinogène et mutagène).

Reproduction et fertilité

Des études sur la reproduction et la fertilité effectuées chez des rats ont révélé que le zafirlukast n'avait aucun effet sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (approximativement 400 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²). Dans des études de un an sur la toxicité menées chez des chiennes, le zafirlukast a produit une hausse du poids relatif et absolu de l'utérus et des ovaires à la dose orale de 150 mg/kg, ce qui correspond à une exposition générale environ 85 fois plus grande (ASC_{0-12h}) à la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme.

Grossesse

L'innocuité d'ACCOLATE pendant la grossesse chez les humains n'a pas été établie. Les risques potentiels doivent être évalués en fonction des bienfaits éventuels que procurerait la poursuite du traitement pendant la grossesse; ACCOLATE ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue.

Aucun effet tératogène n'a été observé chez les espèces suivantes aux doses orales précisées (l'équivalence approximative à la dose orale quotidienne maximale recommandée chez les humains en mg/m² est indiquée entre parenthèses) :

souris	1600 mg/kg/jour	(160 fois)
rats	2000 mg/kg/jour	(400 fois)

macaques irus 2000 mg/kg/jour (800 fois)

À ces doses, la toxicité maternelle était évidente chez les rats (décès et incidence accrue de résorption précoce du fœtus) et les macaques irus (avortements spontanés). Aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a été effectué chez des femmes enceintes. Les études sur la reproduction animale n'étant pas toujours indicatrices de la réponse chez l'homme, ACCOLATE ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir TOXICOLOGIE, Reproduction et tératologie).

Allaitement

Le zafirlukast est excrété dans le lait maternel. L'administration répétée à des femmes en santé d'une dose de 40 mg deux fois par jour s'est traduite par des concentrations moyennes de zafirlukast dans le lait maternel de 50 ng/mL comparé à 255 ng/mL dans le plasma, à l'état d'équilibre. Compte tenu du risque tumorigène constaté chez des souris et des rats auxquels on avait administré du zafirlukast et de la sensibilité accrue des rats et des chiots nouveau-nés aux effets indésirables du zafirlukast, ACCOLATE ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

Personnes âgées

Au total, 8094 patients ont été exposés au zafirlukast dans des essais cliniques de courte durée, contrôlés par placebo, en Amérique du Nord et en Europe. De ces patients, 243 étaient âgés de 65 ans et plus. Aucune différence générale n'a été observée au niveau des manifestations indésirables chez les sujets âgés, exception faite d'une plus grande fréquence d'infections chez les personnes âgées traitées par le zafirlukast, comparativement au placebo (7,0 % contre 2,9 %). Les infections n'étaient pas graves, touchaient principalement les voies respiratoires inférieures et ne justifiaient pas l'arrêt du traitement.

Un essai ouvert et non contrôlé de 4 semaines auprès de 3759 patients asthmatiques a comparé l'innocuité et l'efficacité d'ACCOLATE à 20 mg administré deux fois par jour à des patients de trois groupes d'âge : adolescents (12 à 17 ans), adultes (18 à 65 ans) et personnes âgées (plus de 65 ans). Un pourcentage plus élevé de patients âgés (n = 384) ont rapporté des manifestations indésirables comparativement aux adultes et aux adolescents. Ces patients âgés ont affiché une amélioration plus modeste des mesures d'efficacité. Au sein de la population des patients âgés, les manifestations indésirables suivantes sont survenues chez plus de 1 % des patients : céphalées (4,7 %), diarrhée et nausées (1,8 %) et pharyngite (1,3 %). Parmi les trois groupes d'âge de cette étude, les personnes âgées ont affiché le taux le moins élevé d'infections.

Interactions médicamenteuses

ACCOLATE peut être administré avec d'autres médicaments habituellement utilisés dans le traitement de l'asthme et des allergies. Parmi les médicaments qui ont été administrés en concomitance avec ACCOLATE sans provoquer d'interactions médicamenteuses, notons les stéroïdes par inhalation, les bronchodilatateurs par inhalation ou par voie orale, les antihistaminiques et les antibiotiques.

L'administration concomitante d'ACCOLATE avec :

- l'érythromycine provoque une baisse des concentrations plasmatiques de zafirlukast. Dans une étude sur l'interaction médicamenteuse chez 11 patients asthmatiques, l'administration concomitante d'une dose unique de zafirlukast (40 mg) avec de l'érythromycine (500 mg trois fois par jour, pendant 5 jours) jusqu'à l'état d'équilibre a provoqué une réduction des concentrations plasmatiques moyennes de zafirlukast d'environ 40 % attribuable à une diminution de la biodisponibilité du zafirlukast;
- l'acide acétylsalicylique (p. ex. Aspirin[®]) peut occasionner une augmentation des concentrations plasmatiques du zafirlukast. L'administration concomitante de zafirlukast (40 mg/jour) et d'acide acétylsalicylique (650 mg quatre fois par jour) a entraîné une hausse des concentrations plasmatiques moyennes de zafirlukast de l'ordre de 45 %;
- la théophylline peut abaisser les concentrations plasmatiques du zafirlukast, sans modifier les concentrations plasmatiques de théophylline. L'administration de zafirlukast (80 mg/jour) à l'état d'équilibre conjointement avec une seule dose d'une préparation liquide de théophylline (6 mg/kg) à 13 patients asthmatiques s'est traduite par une réduction des concentrations plasmatiques moyennes de zafirlukast d'environ 30 %, sans que soient modifiées les concentrations plasmatiques de théophylline. Paradoxalement, la pharmacovigilance a permis de relever de rares cas de patients qui affichaient des taux de théophylline accrus (avec ou sans symptômes de toxicité à la théophylline) pendant l'administration concomitante d'ACCOLATE. Le mode d'action de cette interaction est inconnu;
- la terfénadine abaisse l'ASC du zafirlukast, mais ne touche pas les concentrations plasmatiques de la terfénadine. Dans une étude sur l'interaction médicamenteuse chez 16 volontaires en santé de sexe masculin, l'administration concomitante de zafirlukast (320 mg/jour) et de terfénadine (60 mg deux fois par jour) à l'état d'équilibre a entraîné une baisse de la C_{max} moyenne (-66 %) et de l'ASC (-54 %) d'ACCOLATE. Le zafirlukast n'a semblé avoir aucun effet sur les concentrations plasmatiques de la terfénadine ni sur les paramètres de l'ECG (c.-à-d. intervalle QTc). Aucune étude formelle n'a encore été effectuée sur l'interaction médicamenteuse entre ACCOLATE et d'autres médicaments dont on sait qu'ils sont métabolisés par les isoenzymes P450 3A4 (CYP 3A4) (voir Inhibition enzymatique du cytochrome P450 ci-dessous);
- la warfarine prolonge le temps de prothrombine d'environ 35 %. Dans une étude sur l'interaction médicamenteuse chez 16 volontaires en santé de sexe masculin, l'administration simultanée de doses multiples de zafirlukast (160 mg/jour) à l'état d'équilibre avec une dose unique de 25 mg de warfarine a provoqué une augmentation significative de l'ASC moyenne (+63 %) et une prolongation nette de la demi-vie (+36 %) de la S-warfarine. Le temps de prothrombine moyen a été prolongé d'environ 35 %. Cette interaction est sans doute attribuable à l'inhibition par le zafirlukast de l'isoenzyme 2C9 du cytochrome P450. Chez les patients recevant simultanément un traitement anticoagulant par la warfarine en

administration orale et ACCOLATE, il faut surveiller étroitement le temps de prothrombine et ajuster la dose de l'anticoagulant en conséquence (voir MISES EN GARDE).

Des contraceptifs oraux peuvent être pris en concomitance avec ACCOLATE sans risque d'interaction indésirable. Dans une étude de trois semaines, à simple insu et avec groupes parallèles auprès de 39 volontaires en santé de sexe féminin prenant des contraceptifs oraux, l'administration de 40 mg de zafirlukast deux fois par jour n'a eu aucun effet significatif sur les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol ni sur l'efficacité contraceptive.

Inhibition enzymatique du cytochrome P450 : À l'exception des études sur la warfarine et la terfénaire, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse avec ACCOLATE n'a été menée avec des médicaments dont on sait qu'ils sont métabolisés par le système isoenzymatique du cytochrome P450. Néanmoins, la prudence est de rigueur lorsque ACCOLATE est administré en concomitance avec des médicaments métabolisés tels que :

- tolbutamide, phénytoïne, carbamazépine (isoenzyme 2C9)
- bloqueurs calciques de type dihydropyridine, cyclosporine, cisapride, astémizole (isoenzyme CYP 3A4).

Interaction avec les aliments

La biodisponibilité d'ACCOLATE peut être modifiée lorsque le médicament est pris au moment d'un repas (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Le tableau ci-dessous fait état des réactions indésirables médicamenteuses qui ont été associées au traitement par ACCOLATE (zafirlukast) chez les adultes et les enfants (12 ans ou plus). Les fréquences sont basées sur des données groupées provenant de 45 études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo, ainsi que sur des données de pharmacovigilance. Les essais cliniques comprenaient plus de 12 000 patients traités par ACCOLATE ou recevant un placebo.

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Réaction
Très fréquent ≥ 10% (> 1/10)	Infections et infestations	Infection
Fréquent 1 % à 10 % (> 1/100, < 1/10)	Troubles digestifs	Nausées Vomissements Diarrhée Douleurs abdominales
	Troubles hépatobiliaires	Élévations des concentrations de transaminase
	Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Myalgie
	Troubles du système nerveux	Céphalées
	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Éruptions cutanées ¹
Peu fréquent 0,1 % à 1 % (> 1/1000, < 1/100)	Troubles généraux/liés à la voie d'administration	Œdème ¹ Malaise ¹
	Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité ¹
	Troubles hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie
	Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Arthralgie
	Troubles psychiatriques	Insomnie ¹
	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ¹ Urticaire ¹

Fréquence	Classe de système ou d'organe	Réaction
Rare ≥ 0,01 % à < 0,1 % (> 1/10 000, < 1/1000)	Troubles hépatobiliaires	Hépatite
	Troubles du système immunitaire	Œdème de Quincke ¹
	Blessure, intoxication et complications post-opératoires	Contusions ¹
	Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Ampoule ¹
Très rare < 0,01 % (< 1/10 000)	Troubles associés aux systèmes sanguin et lymphatique	Troubles hémorragiques ¹ (y compris thrombocytopénie, hémoptysie, hématémèse, hémorragie et saignements rectaux)
	Troubles hépatobiliaires	Agranulocytose ^{1,2} Hépatite fulminante ² Insuffisance hépatique ²

¹ Ces réactions se sont habituellement résorbées après l'arrêt du traitement.

² La fréquence est basée sur des données de pharmacovigilance.

Effets hépatiques : Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, on a observé l'élévation d'une ou de plusieurs enzymes hépatiques chez des patients sous ACCOLATE. La plupart des cas ont été observés chez des patients asymptomatiques à des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée. Les manifestations hépatiques (qui se sont produites principalement chez des femmes) sont ressorties des rapports de pharmacovigilance sur les manifestations indésirables chez des patients (exposition totale de plus de 2,6 millions de patients-années) à qui on avait administré la dose recommandée d'ACCOLATE (40 mg/jour). De rares cas d'hépatite symptomatique (avec ou sans hyperbilirubinémie) ont été associés à l'emploi d'ACCOLATE. Dans la plupart, mais pas la totalité, des déclarations de pharmacovigilance, les symptômes ont régressé et les enzymes hépatiques sont revenues à la normale ou près de la normale après l'arrêt du traitement avec ACCOLATE. Dans de très rares cas, l'état du patient a évolué jusqu'à une hépatite fulminante et/ou à une insuffisance hépatique ayant abouti dans certains cas à une transplantation du foie ou au décès (voir MISES EN GARDE).

Infections et âge : Dans des essais cliniques contrôlés par placebo, on a observé une incidence accrue d'infection chez les patients âgés recevant ACCOLATE. Ces infections étaient pour la plupart d'intensité légère, touchaient surtout l'appareil respiratoire et ne justifiaient pas l'arrêt du traitement par ACCOLATE.

Troubles éosinophiles : Dans de rares cas, les patients asthmatiques qui prennent des anti-leucotriènes, y compris ACCOLATE, peuvent présenter une éosinophilie générale, une pneumonie éosinophilique ou des signes cliniques d'une vascularite systémique concordant avec le syndrome de Churg-Strauss, un état souvent traité au moyen d'une corticothérapie générale. Habituellement, mais pas toujours, ces manifestations ont été associées à une réduction et/ou à un arrêt de la corticothérapie. La prudence est de rigueur de façon à déceler tout signe d'éosinophilie, d'éruptions cutanées associées à une vascularite, d'aggravation des symptômes respiratoires, de complications cardiaques et/ou de neuropathie. On ne peut exclure ni établir la possibilité que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, y compris ACCOLATE, pourraient être associés à la survenue du syndrome de Churg-Strauss (voir PRÉCAUTIONS).

TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucun décès n'a été enregistré avec le zafirlukast administré par voie orale à raison de 2000 mg/kg chez les souris (environ 200 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²), de 2000 mg/kg chez les rats (approximativement 400 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²) et de 500 mg/kg chez les chiens (approximativement 330 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²).

Des rapports de surdosage avec ACCOLATE (zafirlukast) ont été soumis. Les rapports consécutifs à la prise de doses excessives d'ACCOLATE ne mentionnent aucun symptôme important. Dans les cas de surdosage, il est recommandé de prendre les mesures d'appoint habituelles, c.-à-d. évacuer les substances non absorbées par l'appareil gastro-intestinal, surveiller l'état clinique du patient et maintenir les fonctions vitales, s'il y a lieu.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

ACCOLATE (zafirlukast) est indiqué pour le traitement prolongé de l'asthme et doit être pris régulièrement tel que prescrit, même pendant les périodes sans symptômes.

ACCOLATE n'est pas un bronchodilatateur et ne doit pas être utilisé pour traiter les épisodes d'asthme aigu.

Il faut signaler aux patients qui prennent ACCOLATE de ne pas réduire la dose ni cesser de prendre les autres agents antiasthmatiques prescrits, à moins d'instructions contraires du médecin.

Adultes et enfants de 12 ans et plus

La dose recommandée d'ACCOLATE est de 20 mg, deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 40 mg.

Comme les aliments réduisent la biodisponibilité du zafirlukast, ACCOLATE doit être pris au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas.

Personnes âgées

La clairance du zafirlukast est diminuée chez les patients de 65 ans et plus, de sorte que la C_{max} et l'ASC sont approximativement 2 à 3 fois plus importantes que celles observées chez des patients plus jeunes. Néanmoins, on n'a pas noté d'accumulation de zafirlukast chez les patients âgés.

Aucune différence générale n'a été observée au niveau des manifestations indésirables chez les patients âgés, exception faite d'une plus grande fréquence d'infections chez les patients âgés traités par le zafirlukast, comparativement au placebo (7,0 % contre 2,9 %). Les infections n'étaient pas graves, touchaient principalement les voies respiratoires inférieures et ne justifiaient pas l'arrêt du traitement. (Voir aussi PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.)

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du médicament chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

ACCOLATE est contre-indiqué chez les patients atteints de troubles hépatiques, dont la cirrhose du foie.

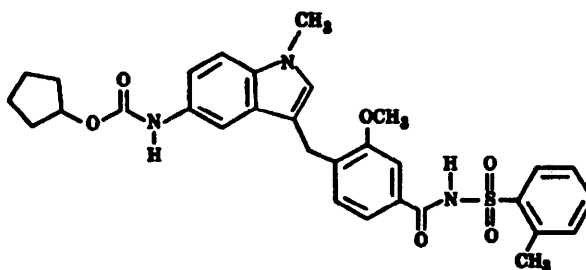
La clairance du zafirlukast est réduite chez les patients atteints de cirrhose alcoolique stable, de sorte que la C_{max} et l'ASC équivalent à peu près à 50-60 % de celles des adultes dont la fonction hépatique est normale.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom commercial :	ACCOLATE®
Dénomination commune :	zafirlukast
Nom chimique :	4-(5-cyclopentylloxycarbonylamino-1-méthylindol-3-ylméthyl)-3-méthoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamide

Formule développée :



Formule moléculaire : C₃₁H₃₃N₃O₆S

Masse moléculaire : 575,7

Forme physique : Poudre amorphe de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : Pratiquement insoluble dans l'eau. Légèrement soluble dans le méthanol.

pKa : 5,5 dans l'eau avec acétonitrile à 1 % (forme amorphe).

Point de fusion : 119 °C à 199 °C (forme amorphe).

Composition

Ingrédients inactifs : Les comprimés enrobés contiennent du croscarmellose sodique, du lactose monohydraté, de la cellulose microcristalline, de la povidone, du stéarate de magnésium, de l'hypermellose et du dioxyde de titane.

Recommandations pour la stabilité et la conservation

Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Les comprimés ACCOLATE (zafirlukast) dosés à 20 mg sont blancs à blanchâtres, ronds, biconvexes et enrobés d'une pellicule. Les comprimés sont gravés. Présenté en emballages de 60 comprimés.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Fr ACCOLATE®

(comprimés de zafirlukast)

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CETTE NOTICE AVANT DE COMMENCER À PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT. Pour plus de renseignements ou pour obtenir des conseils, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

LES COMPRIMÉS ACCOLATE NE DOIVENT ÊTRE PRIS QUE DEUX FOIS PAR JOUR

ACCOLATE est prescrit pour maîtriser les symptômes d'asthme et empêcher l'aggravation de cette maladie. L'effet d'ACCOLATE dure jusqu'à 12 heures, d'où l'importance de prendre ACCOLATE deux fois par jour, matin et soir. La prise régulière d'ACCOLATE aidera à maîtriser vos symptômes tout au long de la journée et de la nuit.

ACCOLATE NE DOIT PAS ÊTRE PRIS AU MOMENT D'UN REPAS

Il est conseillé de prendre les comprimés ACCOLATE à jeun (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas). De cette façon, votre système absorbera chaque fois le plus de médicament possible.

CIRCONSTANCES OÙ IL EST DÉCONSEILLÉ D'UTILISER CE MÉDICAMENT

Vous ne devez pas prendre ACCOLATE si vous :

- Êtes allergique au zafirlukast ou à tout ingrédient des comprimés ACCOLATE.
- Avez des problèmes avec votre foie.

ACCOLATE NE DOIT PAS ÊTRE PRIS COMME MÉDICAMENT DE SECOURS

ACCOLATE n'agit pas assez rapidement pour être utilisé comme médicament de secours. En cas de crise soudaine de respiration sifflante et d'essoufflement entre les doses d'ACCOLATE, prenez plutôt une ou deux bouffées d'un médicament de secours à action rapide (p. ex. formotérol, terbutaline, salbutamol) prescrit par votre médecin.

N'oubliez pas que si votre crise résiste au médicament de secours, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Il est possible que vous ayez besoin de soins d'urgence.

Vous devez par ailleurs informer votre médecin sans tarder si :

- le nombre d'épisodes de respiration sifflante, d'essoufflement ou d'oppression thoracique augmente;

- vous utilisez une quantité croissante du médicament de secours à action rapide;
- vous commencez à vous réveiller la nuit en raison d'oppression thoracique, de respiration sifflante ou d'essoufflement.

COMMENT VOTRE MÉDICAMENT AGIT

ACCOLATE est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes qui agit en bloquant des substances appelées leucotriènes. Les leucotriènes provoquent un rétrécissement et une inflammation des voies respiratoires. Le blocage des leucotriènes atténue les symptômes d'asthme et permet de prévenir les crises d'asthme.

CE QU'IL FAUT SAVOIR AVANT DE PRENDRE VOTRE MÉDICAMENT

Faites en sorte que votre médecin soit informé de **tous** les autres médicaments que vous prenez (**y compris les médicaments en vente libre ou sans ordonnance**), en particulier les anticoagulants, les médicaments contre les allergies, l'acide acétylsalicylique, les antibiotiques et la théophylline.

EMPLOI PENDANT LA GROSSESSE OU L'ALLAITEMENT

Ne prenez pas ACCOLATE pendant la grossesse ou l'allaitement sans en discuter d'abord avec votre médecin. De même, informez votre médecin de votre intention si vous planifiez une grossesse.

PRISE DE VOTRE MÉDICAMENT

Suivez les instructions du médecin sur la façon et le moment de prendre vos comprimés. **LISEZ L'ÉTIQUETTE** sur l'emballage. Au besoin, demandez des éclaircissements à votre médecin ou à votre pharmacien. Pour les patients de 12 ans et plus, le traitement habituel par ACCOLATE est une dose de 20 mg deux fois par jour.

- Avalez chaque comprimé avec un verre d'eau plein.
- Ne prenez pas vos comprimés au moment d'un repas (au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas).
- Essayez de prendre votre médicament aux mêmes heures tous les jours.

Il est très important de prendre ACCOLATE régulièrement, deux fois par jour. ACCOLATE est présenté en plaquettes alvéolées de 10 comprimés. Tous les comprimés sont identiques. Pour vous aider à vous rappeler de prendre votre comprimé, les plaquettes alvéolées contiennent deux comprimés par jour identifiés matin et soir. Vous pouvez commencer le traitement par ACCOLATE n'importe quand. Pour la première dose, notez le jour et le moment où vous prenez le comprimé. Prenez le prochain comprimé environ 12 heures plus tard, en poussant sur le comprimé correspondant au moment de la prise (matin ou soir). Une fois la plaquette terminée,

passer à la plaquette suivante, environ 12 heures plus tard. Vers la fin de la dernière plaquette, appelez votre pharmacien pour renouveler votre ordonnance, préférablement avant d'en arriver aux quatre derniers comprimés.

RAPPEL : N'arrêtez pas de prendre vos comprimés, à moins d'avis contraire du médecin, et ce, même si vous vous sentez bien.

EFFETS SECONDAIRES QUE VOUS POURRIEZ ÉPROUVER AVEC ACCOLATE

Comme tout médicament, ACCOLATE peut produire des effets secondaires chez certaines personnes. Avisez votre médecin ou votre pharmacien si l'un ou l'autre des effets secondaires suivants vous incommode ou persiste :

Effets secondaires très fréquents (fréquence : plus de 1 patient sur 10) :

- Infection, habituellement légère et touchant surtout l'appareil respiratoire.

Effets secondaires fréquents (fréquence : 1 à 10 patients sur 100) :

- Légers troubles gastro-intestinaux (troubles digestifs ou maux d'estomac), hausses de certaines enzymes du foie, douleur musculaire, éruptions cutanées, légers maux de tête.

Effets secondaires peu fréquents (fréquence : 1 à 10 patients sur 1000) :

- Concentration élevée de bilirubine dans le sang, enflure, sensation d'inconfort, douleurs articulaires, réactions allergiques, dont des éruptions cutanées et des démangeaisons, troubles du sommeil.

Effets secondaires rares (fréquence : 1 à 10 patients sur 10 000) :

- Inflammation du foie (hépatite), enflure des lèvres, du visage, de la langue et de la gorge, ampoules, troubles hémorragiques et contusions.

Effets secondaires très rares (fréquence : moins de 1 patient sur 10 000) :

- Baisse prononcée du nombre de globules blancs circulants, lésions graves au foie, y compris une insuffisance hépatique (pouvant aboutir à une transplantation du foie ou au décès).

ACCOLATE peut causer des changements dans le foie qui peuvent être de nature sérieuse. Arrêtez de prendre ACCOLATE et **informez immédiatement votre médecin**, si vous pensez avoir l'un ou l'autre de ces symptômes :

- sensation de malaises généraux;
- sensation de fatigue ou manque d'énergie;

- impression d'avoir la grippe;
- impression d'avoir perdu l'appétit;
- démangeaisons;
- douleur du côté droit de l'estomac, juste sous les côtes;
- coloration jaunâtre de la peau et des yeux (jaunisse);
- urine foncée;
- selles de couleur anormale et/ou pâles.

Il est arrivé, quoique rarement, que des patients qui prenaient ACCOLATE rapportent un état connu sous le nom de syndrome de Churg-Strauss se manifestant par des symptômes persistants ou allant en s'aggravant. Ces symptômes peuvent comprendre des troubles de santé ressemblant à une grippe, des éruptions cutanées, des picotements ou un engourdissement des bras ou des jambes et une sinusite grave. Ces symptômes sont généralement observés chez des patients dont la dose de corticostéroïde par voie orale contre l'asthme a été réduite ou interrompue. On ne peut pas établir la possibilité que les antagonistes des récepteurs des leucotriènes, y compris ACCOLATE, pourraient être associés à la survenue du syndrome de Churg-Strauss. Si vous avez n'importe lequel de ces symptômes, vous devez en aviser immédiatement votre médecin.

SI VOUS PRENEZ TROP DE COMPRIMÉS

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien ou le centre antipoison de votre région.

SI VOUS OUBLIEZ DE PRENDRE UNE DOSE

Si vous oubliez de prendre une dose, ne vous en faites pas et prenez simplement un autre comprimé dès que vous vous rendez compte de votre oubli. **CEPENDANT**, si l'heure de la dose suivante approche, attendez plutôt de prendre cette dose. Ensuite, continuez comme avant. **Ne prenez pas une double dose.**

CONSERVATION DES MÉDICAMENTS

Gardez vos médicaments dans un lieu sûr, hors de la portée des enfants. Votre médicament peut nuire à leur santé.

Conservez vos comprimés à une température ambiante variant entre 15 et 30 °C. Laissez les comprimés dans leur emballage d'origine.

Si votre médecin décide d'interrompre le traitement, retournez les comprimés restants à votre pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

Ne prenez pas le médicament après la date limite indiquée sur l'emballage. Retournez les comprimés à votre pharmacien pour qu'il s'occupe de leur élimination.

CONTENU D'UN COMPRIMÉ ACCOLATE

Chaque comprimé ACCOLATE contient 20 mg de zafirlukast. Chaque comprimé enrobé contient aussi les ingrédients inactifs suivants : croscarmellose sodique, lactose monohydraté, cellulose microcristalline, povidone, stéarate de magnésium, hypromellose et dioxyde de titane.

RAPPEL : Ce médicament est seulement pour **VOUS**. Seul un médecin sait qui peut le prendre en toute sécurité. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même pour des symptômes en apparence similaires. Il pourrait avoir des effets néfastes.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Si vous devez aller à l'hôpital, dites au personnel hospitalier que vous prenez ACCOLATE.

Si vous avez des questions ou des doutes relativement à votre médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien. Vous pourriez avoir besoin de relire cette notice. **VEUILLEZ LA CONSERVER** jusqu'à la fin de votre traitement.

Cette notice mentionne certaines des situations où vous devez appeler votre médecin, mais d'autres situations imprévisibles peuvent survenir. Rien dans cette notice ne vous empêche de communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien pour leur poser des questions ou leur faire part de vos inquiétudes au sujet d'ACCOLATE.

REMARQUE : La notice **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS** contient l'information la plus récente au moment de l'impression. Veuillez consulter le site www.astrazeneca.ca au cas où une version encore plus récente y aurait été affichée.

Renseignements : 1-800-461-3787

ACCOLATE® et le logo d'AstraZeneca sont des marques déposées du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca 2000

AstraZeneca Canada Inc.
Mississauga, Ontario
L4Y 1M4

Dernière révision : 5 juillet 2011

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie *in vitro* et chez l'animal

Le zafirlukast est un puissant antagoniste sélectif des récepteurs des leucotriènes cystéiniques, LTC₄, LTD₄ et LTE₄ sur les membranes humaines, tel que démontré par la liaison directe aux récepteurs et par des études fonctionnelles sur des tissus isolés.

Études *in vitro*

Le zafirlukast a occupé les sites de liaison des agonistes des récepteurs des leucotriènes cystéiniques [³H]LTD₄ et [³H]LTE₄ dans des membranes préparées à partir de poumons de cobayes et d'humains, avec des valeurs K_i de 0,4 nM à 1,4 nM.

Le zafirlukast s'est opposé de façon compétitive à l'activité contractile du LTD₄ et du LTE₄ sur une trachée isolée de cobaye. Le zafirlukast a également inhibé l'activité du LTC₄ dans cette préparation; cependant, lorsque la conversion métabolique du LTC₄ en LTD₄ et LTE₄ était inhibée, le zafirlukast n'a pu prévenir les contractions provoquées par le LTC₄. Au contraire des effets observés sur la trachée de cobaye, le zafirlukast a inhibé l'action contractile du LTC₄ et LTD₄ avec une puissance égale dans le cas du muscle lisse bronchique humain isolé.

Le zafirlukast a fait l'objet d'un éventail d'essais *in vitro* visant à évaluer des actions pharmacologiques possibles sans relation avec l'emploi thérapeutique prévu. Les concentrations atteignaient un taux jusqu'à 10 000 fois supérieur aux concentrations qui causent 50 % de l'antagonisme des effets de la concentration CE₅₀ du LTD₄ exogène. Le zafirlukast n'a eu aucun effet sur les récepteurs cholinergiques, adrénergiques, histaminergiques ou sérotoninergiques à une concentration de 0,1 µM. À 10 µM, le zafirlukast a causé chez le cobaye le relâchement de la trachée isolée ainsi qu'un antagonisme non compétitif de la stimulation dans d'autres échantillons de muscle lisse.

Comme cette concentration équivaut à environ 10 000 fois la concentration requise pour s'opposer aux effets des leucotriènes cystéiniques, ces effets ont peu de chances de survenir après l'administration à des animaux ou à des humains.

Études *in vivo*

Chez des cobayes conscients exposés à une dose de LTD₄ en aérosol pour déclencher une dyspnée, le zafirlukast, administré par voie orale à raison de 0,17 à 0,58 mg/kg, a prolongé de façon proportionnelle à la dose le temps écoulé avant la survenue de la dyspnée. La demi-vie pharmacologique était de 916 minutes. L'administration par voie orale du zafirlukast (0,58 mg/kg par jour) pendant 5 jours n'a été accompagnée d'aucun signe de tolérance.

Dans les études évaluant les altérations des mécanismes pulmonaires provoquées par les leucotriènes chez des cobayes anesthésiés en respiration spontanée, le zafirlukast à des doses orales de 0,17 à 5,8 mg/kg a provoqué un antagonisme significatif proportionnel à la dose des courbes dose-réponse des LTC₄, LTD₄ et LTE₄ i.v.

Le zafirlukast a inhibé l'accumulation d'éosinophiles et l'œdème trachéen produits par le LTD₄ chez les cobayes. Le zafirlukast a prévenu, voire inversé les augmentations de la résistance pulmonaire et les diminutions de la compliance pulmonaire dynamique consécutives à l'administration à des cobayes d'un antigène de l'ovalbumine en aérosol. Chez les moutons, le zafirlukast a inhibé de façon proportionnelle à la dose la bronchoconstriction et la quantité de protéines obtenues par lavage que provoque le LTD₄. Administré avant, 4 heures ou 24 heures après une provocation par antigène, le zafirlukast a inhibé la bronchoconstriction aiguë, la bronchoconstriction tardive et l'hyperréactivité non spécifique des voies respiratoires chez des moutons sensibles à *Ascaris suum*.

Le zafirlukast a fait l'objet d'un éventail d'essais *in vivo* couvrant les principaux systèmes physiologiques dans le but de découvrir des actions pharmacologiques potentielles non reliées à son indication thérapeutique. Les doses *in vivo* étaient environ 10 fois supérieures à la dose thérapeutique prévue pour l'antagonisme des effets du LTD₄. Le zafirlukast s'est révélé sans effet sur les systèmes nerveux central et autonome, l'appareil cardiovasculaire, les voies gastro-intestinales, la fonction rénale et la reproduction à des doses au moins 10 fois plus élevées que la dose efficace dans les épreuves pharmacologiques.

Pharmacodynamique chez l'homme

La spécificité d'ACCOLATE (zafirlukast) a été vérifiée dans des études cliniques par son action sur les récepteurs des leucotriènes et non par son action sur les récepteurs des prostaglandines, de la thromboxane et les récepteurs cholinergiques et histaminiques. ACCOLATE a réduit la réponse inflammatoire des voies respiratoires 48 heures après la provocation allergénique comme l'a démontré un essai contrôlé par placebo portant sur le lavage broncho-alvéolaire à la suite d'une provocation allergénique segmentaire. Par comparaison au placebo, une dose de 20 mg d'ACCOLATE a entraîné une réduction du nombre de basophiles ($p < 0,01$) et de lymphocytes ($p < 0,01$) et a freiné la libération d'histamine ($p < 0,05$) dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire au 7^e jour de traitement (deux jours après la provocation allergénique). ACCOLATE a inhibé la production de l'anion superoxyde par les macrophages alvéolaires purifiés au 7^e jour ($p < 0,01$).

ACCOLATE a atténué l'intensification de l'hyperréactivité bronchique consécutive à la provocation par allergène inhalé et à la bronchoconstriction provoquée par le facteur d'activation des plaquettes (PAF). En outre, la sensibilité à la méthacholine a été diminuée par l'administration prolongée d'ACCOLATE à raison de 20 mg, deux fois par jour.

ACCOLATE exerce une inhibition reliée à la dose de la bronchoconstriction provoquée par le leucotriène D₄ (LTD₄) inhalé. Administré aux doses recommandées, ACCOLATE permet à un patient asthmatique d'inhaler 100 fois plus de LTD₄ et continue d'exercer une protection significative 12 heures et 24 heures après une seule prise par voie orale. (Voir aussi MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.)

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les valeurs de la DL₅₀ pour le zafirlukast dans les études de toxicité aiguë sont résumées ci-dessous :

Voie	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)
Orale	Souris	Mâle	> 2000
		Femelle	> 2000
	Rat	Mâle	> 2000
		Femelle	> 2000
	Chien	Mâle	> 500
		Femelle	> 500
Intrapéritonéale	Souris	Mâle	> 100
		Femelle	> 100
	Rat	Mâle	> 100
		Femelle	> 100
Intraveineuse	Souris	Mâle	> 75
		Femelle	> 75
	Rat	Mâle	> 60
		Femelle	> 60

Toxicité des doses répétées

Le zafirlukast a été bien toléré dans les études chroniques et subaiguës chez le rat, le chien et la souris. L'hépatomégalie constituait l'observation la plus fréquente et elle était beaucoup plus présente chez les souris que chez les chiens et les rats. Les changements de la fonction hépatique chez les chiens se limitaient à une hausse du dépôt de glycogène et, aux doses très élevées, à une dégénérescence hépatocytaire.

Des infiltrats granulomateux microscopiques formés principalement de cellules histiocytaires hypertrophiées sont apparus dans une vaste gamme de tissus chez les chiens. Ces infiltrats ne correspondaient à aucun changement fonctionnel; ils n'ont été observés chez aucune autre espèce et ils ont été rarement observés dans les études de plus de 6 semaines. Les infiltrats granulomateux pourraient représenter l'exacerbation d'une réponse normale des macrophages aux stimuli inflammatoires chez cette espèce.

Pour les animaux adultes, la dose ne produisant pas d'effet toxique après 12 mois était de 40 mg/kg pour les chiens et les rats, ce qui correspond à une exposition au zafirlukast exprimée en ASC_(0-24h) de 50 ± 12 µg.h/mL pour les chiens et exprimée en ASC_(3-24h) de 105 et de 155 µg.h/mL pour les rats mâles et femelles, respectivement. Ces expositions permettent une marge de sécurité d'environ 20 fois l'ASC_(0-24h) de 2,51 µg.h/mL pour une dose de 20 mg d'ACCOLATE (zafirlukast) administrée deux fois par jour chez l'homme.

Pouvoirs carcinogène et mutagène

Dans des études de deux ans sur le pouvoir carcinogène du zafirlukast, le zafirlukast a été administré à des doses orales quotidiennes de 10, 100 et 300 mg/kg à des souris et de 40, 400 et 2000 mg/kg à des rats. Les souris mâles recevant 300 mg/kg/jour de zafirlukast présentaient une incidence accrue d'adénomes hépatocellulaires par comparaison aux témoins; les souris femelles traitées par cette dose présentaient une incidence accrue de sarcomes histiocytaires systémiques. Les rats mâles et femelles recevant 2000 mg/kg/jour de zafirlukast ont présenté une incidence accrue de papillomes cellulaires transitionnels à la vessie par comparaison aux témoins. Les données sur la pharmacocinétique révèlent que les concentrations plasmatiques du médicament chez les souris aux doses non tumorigènes (100 mg/kg) et tumorigènes (300 mg/kg) de zafirlukast étaient environ 70 fois et 220 fois supérieures, respectivement, aux concentrations plasmatiques observées à la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme. Les concentrations plasmatiques du médicament chez les rats aux doses non tumorigènes (400 mg/kg) et tumorigènes (2000 mg/kg) de zafirlukast étaient environ 170 fois et 200 fois supérieures, respectivement, aux concentrations plasmatiques observées à la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme. La signification clinique de ces observations pour l'emploi prolongé d'ACCOLATE demeure inconnue.

Ces études n'ont permis de déceler aucun signe de mutagénicité, dans des dosages de mutation ponctuelle réverse (*S. typhimurium* et *E. coli*) ou directe (CHO-HGPRT), ni dans deux tests pour le dépistage d'aberrations chromosomiques (dosage de la clastogénèse des lymphocytes dans le sang périphérique humain et test du micronoyau érythrocytaire de la moelle osseuse du rat).

Reproduction et tératologie

Aucun effet tératogène n'a été observé avec des doses orales allant jusqu'à 1600 mg/kg/jour chez des souris (approximativement 160 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²), jusqu'à 2000 mg/kg/jour chez des rats (approximativement 400 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²) et jusqu'à 2000 mg/kg/jour chez des macaques irus (approximativement 800 fois la dose orale quotidienne maximale recommandée chez l'homme, calculée en mg/m²). À la dose de 2000 mg/kg/jour administrée à des rats, on a observé une toxicité maternelle et des décès avec une incidence accrue de résorption précoce du fœtus. Des avortements spontanés sont survenus chez les macaques irus à la dose toxique pour la mère de 2000 mg/kg/jour administrée par voie orale. Aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a encore été effectué chez des femmes enceintes. Les études sur la reproduction chez l'animal n'étant pas toujours prédictives de la réponse chez l'homme, ACCOLATE ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

BIBLIOGRAPHIE

Études précliniques

Krell RD, Aharony D, Buckner CK, Keith RA, Kusner EJ, Snyder DW, Bernstein PR, Matassa VG, Yee YK, Brown FJ *et al.*

The preclinical pharmacology of ICI 204,219 a peptide leukotriene antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1990;141(part1):978-987.

Von Sprecher A, Beck A, Gerspacher M, Sallmann A, Anderson GP, Subramanian N, Niederhauser U, Bray MA.

Strategies in the design of peptidoleukotriene antagonists. *J Lipid Mediators* 1992;6:265-273.

Études cliniques

Arm JP, Lee TH.

Sulphidopeptide leukotrienes in asthma. *Clinical Science* 1993;84:501-510.

Barnes NC, Piper PJ, Costello JF.

Comparative effects of inhaled leukotriene C₄, leukotriene D₄, and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984;39:500-504.

Dahlen B, Zetterstroem O, Bjoerck T, Dahlen SE.

The leukotriene-antagonist ICI-204,219 inhibits the early airway reaction to cumulative bronchial challenge with allergen in atopic asthmatics. *Eur Resp J* 1994;7(2):324-331.

Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarstroem S, Samuelsson B.

Leukotrienes are potent constrictors of human bronchi. *Nature* 1980;288:484-486.

Dahlen SE, Kumlin M, Granstrom E, Hedqvist P.

Leukotrienes and other eicosanoids as mediators of airway obstruction. *Respiration* 1986;50(suppl 2):22-29.

Diament Z, Lammers JWJ, Sterk PJ.

Leukotriene receptor antagonists and biosynthesis inhibitors in asthma: An update. *Clin Immunotherapeutics* 1994;2:220-232.

Finnerty JP, Wood-Baker R, Thomson H, Holgate ST.

Role of leukotrienes in exercise-induced asthma. Inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1992;145(4) Part1:746-749.

Griffin M, Weiss JW, Leitch AG, McFadden ER Jr, Corey EJ, Austen KF, Drazen JM. Effects of leukotriene D₄ on the airways in asthma. *New Engl J Med* 1983;308:436-439.

Henderson WR Jr.

The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Int Med* 1994;121:684-697.

Holroyde MC, Altounyan REC, Cole M, Dixon M, Elliot EV.

Bronchoconstriction produced in man by leukotrienes C and D. *Lancet* 1981;2:17-18.

Kemp JP, Glass M, Minkwitz M.

Onset of action of the leukotriene-receptor antagonist, zafirlukast (ACCOLATE™), in patients with asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1995;95(2):351 Abs 844.

Kidney JC, Ridge SM, Chung KF, Barnes PJ.

Inhibition of platelet-activating factor-induced bronchoconstriction by the leukotriene D₄ receptor antagonist ICI 204,219. *Am Rev Resp Dis* 1993;147(1):215-217.

Kips JC, Joos GF, Pauwels RA.

Bronchodilatory action of cysteinyl-leukotriene receptors. *Lancet* 1991;337:1618.

Laitinen LA *et al.*

Leukotriene E₄ and granulocyte infiltration in asthmatic airways. *Lancet* 1992;341:989-990.

Larsen JS, Acosta EP.

Leukotriene-receptor antagonists and 5-lipoxygenase inhibitors in asthma. *Ann Pharmacother* 1993;27:898-903.

Lockey RF, Lavins BJ, Snader L.

Effects of 13 weeks of treatment with ICI 204,219 (Accolate) in patients with mild to moderate asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1995;95(2):355 Abs 839.

Nathan RA, Glass M, Snader L.

Effects of 13 weeks of treatment with ICI 204,219 (ACCOLATE™) or cromolyn sodium (Intal®) in patients with mild to moderate asthma. *J Allerg Clin Immunol* 1995;95(2):355-Abs 990.

Piacentini GL, Kaliner MA.

The potential roles of leukotrienes in bronchial asthma. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:s96-s99.

Rosenthal RR, Lavias BJ, Hanby LA.

Effect of treatment with Zafirlukast (Accolate) on bronchial hyperresponsiveness in patients with mild to moderate asthma. *Jour Of Allergy & Clin Immun* 1996-97;(1) part3:250-270.

Smith CM, Hawksworth RJ, Thien FC, Christie PE, Lee TH.

Urinary leukotriene E₄ in bronchial asthma. *Eur Resp J* 1992;5:693-699.

Smith LJ, Geller S, Ebright L, Glass M, Thyrum PT.
Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD₄ receptor antagonist ICI 204219. *Am Rev Resp Dis* 1990;141(4):988-992.

Smith LJ, Glass M, Minkwitz MC.
Inhibition of leukotriene D₄-induced bronchoconstriction in subjects with asthma: A concentration-effect study of ICI 204,219. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54(4):430-436.

Spector SL, Smith LJ, Glass M.
Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D₄ receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;150:618-623.

Suissa S, Dennis R, Ernst P, Sheehy O, Wood-Dauphinee S.
Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist Zafirlukast for mild to moderate asthma. *Annals of Int Med* 1997;126(3):77-183.

Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, Dollery CT.
Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist ICI 204,219 on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991;337(8743):690-694.

Virchow JC, Hassall SM, Summerton L, Harris A.
Improved asthma control over 6 weeks with Accolate* (Zafirlukast) in patients on high dose inhaled corticosteroids. *J Inv Med* 1997;45 (3):286A Abs Biomedicine' 97 - Med. Res. from Bench to Bedside, Washington, 25-27.