

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Montelukast/Sandoz μασώμενα δισκία 5 mg

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 5 mg montelukast, ως montelukast sodium.

Έκδοχο: Ασπαρτάμη (E 951) 1,2 mg ανά δισκίο.

Βελτιωτικό γεύσης κεράσι, περιέχει Allura Red, (E129) 1,92 μικρογραμμάρια ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο

Ροζ, προς ελαφρώς διάστικτα ροζ, σφαιρικά δισκία, τα οποία φέρουν το διακριτικό «5» στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Montelukast/Sandoz ενδείκνυται για τη θεραπεία του άσθματος ως συμπληρωματική θεραπεία για τους ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών με ήπιο έως μέτριο επιμένον άσθμα οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και στους οποίους η χρήση β-αγωνιστών βραχείας δράσης “όταν χρειάζεται” παρέχει ανεπαρκή κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Το Montelukast/Sandoz μπορεί επίσης να αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα, οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό πρόσφατων σοβαρών ασθματικών επεισοδίων, όπου να απαιτήθηκε από του στόματος χρήση κορτικοστεροειδών, και για τους οποίους έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι ικανοί να χρησιμοποιούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το Montelukast/Sandoz επίσης ενδείκνυται για την προφύλαξη από άσθμα για ηλικία από 6 ετών και μεγαλύτερη, στο οποίο ο επικρατέστερος παράγοντας είναι βρογχόσπασση προκαλούμενη από άσκηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε ένα παιδί κάτω από την επίβλεψη ενηλίκου. Η δοσολογία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-14 ετών είναι ένα μασώμενο δισκίο 5 mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ. Σε σχέση με το γεύμα το Montelukast/Sandoz πρέπει να λαμβάνεται είτε 1 ώρα προ του φαγητού ή 2 ώρες μετά. Για τις ηλικίες αυτές δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δοσολογίας. Η φαρμακοτεχνική μορφή ως μασώμενο δισκίο 5 mg του Montelukast/Sandoz δεν συνιστάται για ηλικία κάτω των 6 ετών.

Τρόπος χορήγησης:

Από του στόματος χρήση.

Γενικές συστάσεις: Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του Montelukast/Sandoz στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη λήψη Montelukast/Sandoz ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο, καθώς και στις περιόδους έξαρσής του.

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή για ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η δοσολογία είναι η ίδια για άνδρες και γυναίκες ασθενείς.

Το Montelukast/Sandoz ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για ήπιο, επιμένον άσθμα:

Το montelukast δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μέτριο επιμένον άσθμα. Η χρήση του montelukast ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε παιδιά με ήπιο, επιμένον άσθμα θα πρέπει να εξετάζεται μόνον για ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό πρόσφατων σοβαρών ασθματικών επεισοδίων, όπου να απαιτήθηκε

από του στόματος χρήση κορτικοστεροειδών, και για τους οποίους έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι ικανοί να χρησιμοποιούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.1). Το ήπιο επιμένο άσθμα ορίζεται ως συμπτώματα άσθματος περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα αλλά λιγότερο από μία φορά την ημέρα, συμπτώματα κατά την νύκτα περισσότερο από δύο φορές το μήνα αλλά λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα, φυσιολογική λειτουργία των πνευμόνων μεταξύ των επεισοδίων. Εάν δεν επιτευχθεί ικανοποιητικός έλεγχος του άσθματος κατά την παρακολούθηση, (συνήθως εντός ενός μηνός), θα πρέπει να αξιολογηθεί η ανάγκη για μία επιπλέον ή διαφορετική αντιφλεγμονώδη θεραπεία βασισμένη στο σύστημα σταδιακής θεραπευτικής αντιμετώπισης του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για τον έλεγχο του άσθματος.

Θεραπεία με Montelukast/Sandoz σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα.

Όταν η αγωγή με το Montelukast/Sandoz χρησιμοποιείται ως θεραπεία που προστίθεται στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το Montelukast/Sandoz δεν πρέπει να υποκαταστήσει απότομα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4)

«Μασώμενα δισκία 4 mg είναι διαθέσιμα για παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών. Δισκία 10 mg επικαλυμένα με λεπτό υμένιο είναι διαθέσιμα για ενήλικες ηλικίας 15 ετών και άνω.»

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ώστε να μη χρησιμοποιούν ποτέ από του στόματος montelukast για την αντιμετώπιση κρίσης άσθματος αλλά να έχουν διαθέσιμα τα συνήθη κατάλληλα φάρμακα που θα τους βοηθήσουν άμεσα σε αυτή την περίπτωση. Εάν εμφανισθεί κρίση άσθματος, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας εισπνεόμενος βραχείας δράσης β-αγωνιστής. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναζητήσουν την συμβουλή του γιατρού τους το νωρίτερο δυνατόν εάν χρειασθούν περισσότερες από τις συνήθεις εισπνοές β-αγωνιστή βραχείας δράσης.

Το montelukast δεν πρέπει να υποκαταστήσει απότομα τα εισπνεόμενα ή από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

Δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν όταν χορηγείται ταυτόχρονα montelukast.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς σε θεραπεία με αντιασθματικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του montelukast, είναι δυνατόν να εμφανίσουν συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία μερικές φορές εμφανίζεται με τα κλινικά συμπτώματα αγγειίτιδας συμβατής με το σύνδρομο Churg-Strauss, μία κατάσταση η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Οι περιπτώσεις αυτές συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, έχουν συνδεθεί με τη μείωση ή τη διακοπή της θεραπείας των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών. Η πιθανότητα οι ανταγωνιστές του υποδοχέα των λευκοτριενίων να συσχετίζονται με την εμφάνιση συνδρόμου Churg-Strauss δεν μπορεί ούτε να αποκλειστεί ούτε να τεκμηριωθεί. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να είναι σε εγρήγορση για την περίπτωση εμφάνισης ηωσινοφιλίας, εξανθήματος λόγω αγγειίτιδας, επιδείνωσης των πνευμονικών συμπτωμάτων, καρδιακών επιπλοκών και/ή της εμφάνισης νευροπάθειας στους ασθενείς τους. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να επαναξιολογηθούν και να εκτιμηθούν τα θεραπευτικά σχήματά τους.

Το Montelukast/Sandoz περιέχει ασπαρτάμη, η οποία είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Ασθενείς με φαινυλκετονουρία θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι κάθε μασώμενο δισκίο 5 mg περιέχει φαινυλαλανίνη σε ποσότητα αντίστοιχη με 0,674 mg φαινυλαλανίνης ανά δόση.

Το Montelukast/Sandoz περιέχει Allura Red (E129). Αυτό ενδέχεται να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Montelukast μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλες συνήθεις θεραπείες που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη και τη χρόνια θεραπεία του άσθματος. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων η συνιστώμενη κλινική δόση του montelukast δεν είχε κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: θεοφυλλίνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (αιθυλική οιστραδιόλη/νορεθινδρόνη 35/1), τερφεναδίνη, διγοξίνη και βαρφαρίνη.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της συγκέντρωσης του montelukast στο πλάσμα μειώθηκε περίπου κατά 40% σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα φαινοβαρβιτάλη. Επειδή το montelukast μεταβολίζεται από το CYP 3A4, απαιτείται προσοχή ειδικά στα παιδιά, όταν το Montelukast/Sandoz συγχρηγείται με επαγωγείς του CYP 3A4, όπως φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και ριφαμπικίνη.

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι το montelukast είναι ισχυρός αναστολέας του συστήματος CYP 2C8. Ωστόσο, τα στοιχεία από μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων που συμπεριλαμβάνει montelukast και rosiglitazone (ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα αντιπροσωπευτικό για τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP 2C8) έδειξαν ότι το montelukast δεν αναστέλλει το σύστημα CYP 2C8 *in vivo*. Για το λόγο αυτό, το montelukast δεν αναμένεται να αλλάξει εμφανώς το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ. paxitaxel, rosiglitazone και repaglinide).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν επιβλαβείς επιδράσεις σχετικά με τις επιδράσεις στην κύηση ή στην εμβρυονική/εμβρυϊκή ανάπτυξη.

Περιορισμένα στοιχεία από διαθέσιμες βάσεις δεδομένων σχετικές με την κύηση δεν υποστηρίζουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του Montelukast/Sandoz και των δυσμορφιών (π.χ. ελλείμματα άκρων) που έχουν αναφερθεί σπάνια κατά την εμπειρία διεθνώς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Το Montelukast/Sandoz μπορεί να χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν θεωρηθεί ότι είναι σαφώς απαραίτητο.

Χρήση κατά την διάρκεια της γαλουχίας

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι το montelukast εκκρίνεται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το montelukast εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα.

Το Montelukast/Sandoz μπορεί να χορηγηθεί σε μητέρες που θηλάζουν μόνο εάν θεωρηθεί ότι είναι σαφώς απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το montelukast δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανών. Ωστόσο, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, κάποια άτομα ανέφεραν υπνηλία ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το montelukast έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg σε περίπου 4000 ενήλικες ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα μασώμενα δισκία 5 mg σε περίπου 1750 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών και
- Τα μασώμενα δισκία 4 mg σε 851 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν συνήθως (>1/100 έως < 1/10) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με montelukast και με μεγαλύτερη συχνότητα από ό,τι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο:

Κατηγορία συστήματος	Ενήλικες Ασθενείς 15 ετών και άνω (δύο	Παιδιατρικοί Ασθενείς 6 έως 14 ετών (μία	Παιδιατρικοί Ασθενείς 2 έως 5 ετών (μία
----------------------	--	--	---

του σώματος	μελέτες 12 εβδομάδων, n=795)	μελέτη 8 εβδομάδων, n=201) (δύο μελέτες 56 εβδομάδων, n=615)	μελέτη 12 εβδομάδων, n=461) (μία μελέτη 48 εβδομάδων, n=278)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	κοιλιακό άλγος		κοιλιακό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			δίψα

Το προφίλ ασφάλειας δεν άλλαξε σε κλινικές μελέτες παρατεταμένης θεραπείας με περιορισμένο αριθμό ασθενών διάρκειας έως 2 έτη σε ενήλικες, και έως 12 μήνες σε παιδιατρικούς ασθενείς 6 έως 14 ετών.

Συνολικά, 502 παιδιατρικοί ασθενείς 2 έως 5 ετών έλαβαν montelukast τουλάχιστον για 3 μήνες, 338 για 6 μήνες ή περισσότερο και 534 ασθενείς για 12 μήνες ή περισσότερο. Με παρατεταμένη θεραπεία, το προφίλ ασφάλειας δεν άλλαξε ούτε για αυτές τις ομάδες ασθενών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου:

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: αυξημένη τάση για αιμορραγία

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ηπατική ηωσινοφιλική διήθηση.

Ψυχιατρικές διαταραχές: μη φυσιολογικά όνειρα, συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών, ψευδαισθήσεις, άπννια, ευερεθιστότητα, άγχος, ανησυχία, διέγερση, συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής συμπεριφοράς, τρόμος, κατάθλιψη, αυτοκτονική σκέψη και αυτοκτονική συμπεριφορά σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος: ζάλη, νυσταγμός, παραισθησία/υπαισθησία, σπασμός.

Καρδιακές διαταραχές: αίσθημα παλμών.

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: διάρροια, ξηροστομία, δυσπεψία, ναυτία, έμετος.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου: επίσταξη.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST) , χολοστατική ηπατίτιδα.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: αγγειοοίδημα, μώλωπες, κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα, οζώδες ερύθημα.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού: αρθραλγία, μυαλγία, συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: εξασθένιση/κόπωση, κακουχία, οίδημα, πυρεξία.

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις του συνδρόμου Churg-Strauss (CSS) έχουν αναφερθεί σε ασθματικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με montelukast (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με montelukast. Σε μελέτες χρόνιου άσθματος, το montelukast έχει χορηγηθεί σε ενήλικους ασθενείς, σε δόσεις μέχρι 200 mg/ημέρα για 22 εβδομάδες και σε μικρής διάρκειας μελέτες μέχρι 900 mg/ημέρα σε ασθενείς, για περίπου μια εβδομάδα χωρίς να παρουσιαστούν κλινικά σημαντικές

ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας με τη χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του και σε κλινικές μελέτες με montelukast. Αυτά περιλαμβάνουν αναφορές σε ενήλικες και παιδιά με μία δόση ίση με 1000 mg (περίπου 61 mg/kg σε ένα παιδί ηλικίας 42 μηνών). Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητα των περιστατικών υπερδοσολογίας. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συνήθως ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας του montelukast και περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, έμετο και ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα. Δεν είναι γνωστό αν το montelukast απομακρύνεται με περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα φάρμακα για τις αποφρακτικές παθήσεις των αεροφόρων οδών για συστηματική χορήγηση, Ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων.

Κωδικός ATC: R03D C03

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄) είναι ισχυρά εικοσανοειδή που προκαλούν φλεγμονή και απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων. Αυτοί οι σημαντικοί προ-ασθματικοί μεταβιβαστές συνδέονται με τους κυστεϊνυλικούς υποδοχείς των λευκοτριενίων (CysLT) που βρίσκονται στους ανθρώπινους αεραγωγούς και προκαλούν αντιδράσεις που προέρχονται από αυτούς, συμπεριλαμβανομένων βρογχοσπασμής, έκκρισης βλέννας, αγγειακής διαπερατότητας και συσσώρευσης ηωσινόφιλων.

Το montelukast είναι μία από το στόμα χορηγούμενη ενεργός ένωση που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα CysLT₁. Σε κλινικές μελέτες, το montelukast αναστέλλει σε χαμηλές δόσεις έως 5 mg τη βρογχοσπασμής από εισπνοή LTD₄. Βρογχοδιαστολή παρατηρήθηκε εντός 2 ωρών μετά την από του στόματος χορήγηση. Η προκαλούμενη βρογχοδιασταλτική επίδραση από ένα β-αγωνιστή ήταν αθροιστική σε αυτή που προκλήθηκε από το montelukast. Η θεραπεία με montelukast αναστέλλει τόσο την πρώιμη όσο και την όψιμη φάση της βρογχοσπασμής που προκαλείται από αντιγόνο. Το montelukast, συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με Montelukast/Sandoz μείωσε σημαντικά τα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς (όπως μετρήθηκαν στα πτύελα). Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 14 ετών, το montelukast, συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Σε μελέτες με ενήλικες, το montelukast 10 mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο, επέδειξε σημαντικές βελτιώσεις στην πρωινή FEV₁ (10,4 % έναντι 2,7 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο), στην ΠΜ μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR) (24,5 L/min έναντι 3,3 L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και σημαντική μείωση στη συνολική χορήγηση β-αγωνιστών (-26,1 % έναντι -4,6 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο). Η βελτίωση στη βαθμολογία συμπτωμάτων κατά την ημέρα και τη νύχτα όπως αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ήταν σημαντικά καλύτερη από το εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε ενήλικες επέδειξαν την ικανότητα του montelukast να δρα αθροιστικά στην κλινική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη συν montelukast έναντι βεκλομεθαζόνης, έδειξαν αντίστοιχα για την FEV₁: 5,43 % έναντι 1,04 %, χρήση β-αγωνιστών: -8,70 % έναντι 2,64 %). Συγκρινόμενο με την εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη (200 μg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με δοσιμετρική συσκευή), το montelukast επέδειξε μια πιο γρήγορη αρχική ανταπόκριση, παρ'όλο που κατά τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων η βεκλομεθαζόνη παρείχε μια μεγαλύτερη μέση θεραπευτική επίδραση (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για το montelukast έναντι της βεκλομεθαζόνης, αντίστοιχα για την FEV₁: 7,49 % έναντι 13,3 %, χρήση β-αγωνιστή: -28,28 % έναντι -43,89 %). Παρ'όλα αυτά,

συγκρινόμενο με τη βεκλομεθαζόνη, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών που θεραπεύονταν με montelukast είχαν παρόμοιες κλινικές ανταποκρίσεις (π.χ. 50 % των ασθενών που τους χορηγήθηκε βεκλομεθαζόνη επέτυχαν μία βελτίωση από το αρχικό στάδιο στην FEV1 κατά 11 % περίπου ή και περισσότερο, ενώ περίπου 42 % των ασθενών που τους χορηγήθηκε montelukast επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

Σε μία 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών, το montelukast 4 mg εφ'άπαξ ημερησίως βελτίωσε τις παραμέτρους ελέγχου του άσθματος συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη θεραπεία ελέγχου (εισπνεόμενα/χορηγούμενα με εκνεφωτή κορτικοστεροειδή ή εισπνεόμενο/χορηγούμενο με εκνεφωτή χρωμογλυκικό νάτριο). Το εξήντα τοις εκατό των ασθενών δεν ελάμβαναν άλλη θεραπεία ελέγχου. Το montelukast βελτίωσε τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της ημέρας (συμπεριλαμβανομένου του βήχα, του συριγμού, της δυσκολίας στην αναπνοή και της περιορισμένης δραστηριότητας) και τα συμπτώματα της νύχτας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το montelukast επίσης μείωσε σημαντικά τη χορήγηση β-αγωνιστή "όταν χρειάζεται" και την θεραπεία διαφυγής κρίσεως με κορτικοστεροειδή κατά την επιδείνωση του άσθματος, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν montelukast ήταν για περισσότερες ημέρες χωρίς άσθμα από αυτούς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η θεραπευτική δράση επιτεύχθηκε μετά την πρώτη δόση.

Σε μία μελέτη 12 μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών με ήπιο άσθμα και επεισοδιακές εξάρσεις, το montelukast 4 mg μία φορά ημερησίως μείωσε σημαντικά ($p \leq 0,001$) την ετήσια συχνότητα των επεισοδίων έξαρσης του άσθματος (EE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,60 EE έναντι 2,34 EE, αντίστοιχα), [EE ορίζεται ως ≥ 3 συνεχόμενες ημέρες με ημερήσια συμπτώματα για τα οποία απαιτήθηκε χρήση β-αγωνιστή ή κορτικοστεροειδή (από του στόματος ή εισπνεόμενα) ή εισαγωγή σε νοσοκομείο για το άσθμα]. Η ποσοστιαία μείωση ως προς την ετήσια συχνότητα EE ήταν 31,9 %, με 95 % διάστημα αξιοπιστίας, ΔΑ, μεταξύ 16,9 % και 44,1 %.

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς 6 έως 14 ετών, το montelukast 5 mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV1: 8,71 % έναντι 4,16 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο, ΠΜ PEF 27,9 L/min έναντι 17,8 L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και μείωση στη χορήγηση β-αγωνιστή "όταν χρειάζεται" (-11,7 % έναντι +8,2 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

Σε μία μελέτη 12 μηνών που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του montelukast έναντι του εισπνεόμενου fluticasone σχετικά με τον έλεγχο του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ως 14 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα, το montelukast δεν ήταν κατώτερο του fluticasone ως προς την αύξηση του ποσοστού των ημερών χωρίς θεραπεία διάσωσης (HXΘΔ) για το άσθμα, τον πρωταρχικό στόχο. Κατά μέσο όρο, στη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας 12 μηνών, το ποσοστό των HXΘΔ αυξήθηκε από 61,6 σε 84,0 % στην ομάδα με montelukast και από 60,9 % σε 86,7 % στην ομάδα με fluticasone. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων ως προς την κατά μέσο όρο αύξηση του ποσοστού των ημερών HXΘΔ ήταν στατιστικά σημαντική (- 2,8 % με 95 % ΔΑ μεταξύ - 4,7 % και -0,9 %), αλλά μέσα στα όρια που προκαθορίζονται ώστε να μην υπάρχει κλινικά κατωτερότητα.

Τόσο το montelukast όσο και το fluticasone βελτίωσαν επίσης τον έλεγχο του άσθματος ως προς τους δευτερεύοντες παράγοντες που αξιολογήθηκαν κατά την περίοδο θεραπείας 12 μηνών:

Το FEV1 αυξήθηκε από 1,83 L σε 2,09 L στην ομάδα του montelukast και από 1,85 L σε 2,14 L στην ομάδα του fluticasone. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων, υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS) ως προς την μέση αύξηση του FEV1, ήταν -0,02 L με 95 % ΔΑ μεταξύ 0,06 και 0,02. Η μέση προβλεπόμενη αύξηση του FEV1 σε σύγκριση με την αρχική τιμή σε εκατοστιαία μεταβολή ήταν 0,6 % στην ομάδα θεραπείας με montelukast και 2,7 % στην ομάδα θεραπείας με fluticasone. Η διαφορά, ως προς την μεταβολή σε σύγκριση με την αρχική τιμή του ποσοστού % του προβλεπόμενου FEV1, ήταν σημαντική: - 2,2 % με μία 95 % ΔΑ μεταξύ -3,6 % και - 0,7 %.

Το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή μειώθηκε από 38,0 % σε 15,4 % στην ομάδα του montelukast και από 38,5 % σε 12,8 % στην ομάδα του fluticasone. Η διαφορά των μέσων LS

τιμών μεταξύ των ομάδων ως προς το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή ήταν σημαντική: 2,7 % με 95 % ΔΑ μεταξύ 0,9 % και 4,5 %.

Το ποσοστό των ασθενών με ένα ασθματικό επεισόδιο (ένα ασθματικό επεισόδιο ορίζεται ως η περίοδος επιδείνωσης του άσθματος, κατά την οποία απαιτείται από του στόματος χορήγηση στεροειδών, μία μη προγραμματισμένη επίσκεψη στο γιατρό, επίσκεψη στο τμήμα πρώτων βοηθειών ή εισαγωγή στο νοσοκομείο) ήταν 32,2 % στην ομάδα του montelukast και 25,6 % στην ομάδα του fluticasone. Ο λόγος των πιθανοτήτων (με 95 % ΔΑ) είναι ίσος με 1,38 (με 95 % ΔΑ) (μεταξύ 1,04 και 1,84).

Το ποσοστό των ασθενών με συστηματική (κυρίως από το στόμα) χρήση κορτικοστεροειδών κατά τη διάρκεια της μελέτης ήταν 17,8 % στην ομάδα του montelukast και 10,5 % στην ομάδα του fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών LS μεταξύ των ομάδων ήταν σημαντική: 7,3 % με 95 % ΔΑ μεταξύ 2,9 και 11,7.

Σημαντική μείωση στη βρογχόσπασση που προκαλείται από άσκηση (EIB) αποδείχθηκε σε μια μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες (μέγιστη πτώση στη FEV1 22,33 % για το montelukast έναντι 32,40 % για το εικονικό φάρμακο, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV1 44,22 min έναντι 60,64 min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση στην EIB αποδείχθηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών (μέγιστη πτώση στην FEV1 18,27 % έναντι 26,11 %, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές στην FEV1 17,76 min έναντι 27,98 min). Και στις δύο μελέτες η επίδραση παρουσιάστηκε στο τέλος του διαστήματος της εφ'άπαξ ημερησίας δόσης.

Σε ευαίσθητους στην ασπιρίνη ασθματικούς ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και/ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με montelukast συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος (FEV1 8,55 % έναντι -1,74 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο και μείωση στη συνολική χρήση β-αγωνιστή: -27,78 % έναντι 2,09 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Το Montelukast απορροφάται γρήγορα ύστερα από χορήγηση από το στόμα. Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}), επιτυγχάνεται 3 ώρες (T_{max}) ύστερα από τη χορήγησή τους σε ενήλικες που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση είναι 64 %. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση και η C_{max} δεν επηρεάζονται από ένα συνηθισμένο γεύμα. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποδείχθηκαν σε κλινικές δοκιμές όπου η χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 10 mg έγινε χωρίς να δίνεται σημασία στο χρόνο πέψης της τροφής.

Για τα μασώμενα δισκία των 5 mg, η C_{max} επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά από τη χορήγηση τους σε ενήλικες που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 73 % και μειώνεται στο 63 % ύστερα από τη χορήγηση γεύματος.

Μετά από χορήγηση του μασώμενου δισκίου των 4 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή, η C_{max} επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά από τη χορήγηση τους. Η μέση C_{max} είναι 66 % μεγαλύτερη, ενώ η μέση C_{min} είναι μικρότερη από ό,τι στους ενήλικες που λαμβάνουν δισκία των 10 mg.

Κατανομή: Το montelukast συνδέεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής του σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης κυμαίνεται από 8 – 11 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους με ραδιοσημασμένο montelukast έδειξαν ελάχιστη κατανομή κατά μήκος του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού. Επιπλέον, συγκεντρώσεις του ραδιοσημασμένου υλικού 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ήταν ελάχιστες σε όλους τους υπόλοιπους ιστούς.

Βιομετατροπή: Το montelukast μεταβολίζεται εκτεταμένα. Σε μελέτες με χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών του montelukast στο πλάσμα δεν ανιχνεύονται σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης σε ενήλικες και παιδιά.

In vitro μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται μικροσώματα από ανθρώπινο ήπαρ, δείχνουν ότι τα κυτοχρώματα P450 3A4, 2A6 και 2C9 εμπλέκονται στο μεταβολισμό του montelukast. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις του montelukast στο πλάσμα δεν αναστέλλουν τα κυτοχρώματα P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ή 2D6, σύμφωνα με περαιτέρω *in vitro* μελέτες σε μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος. Η συνεισφορά των μεταβολιτών στη θεραπευτική επίδραση του montelukast είναι ελάχιστη.

Απομάκρυνση: Η κάθαρση του montelukast από το πλάσμα κυμαίνεται στα 45 ml/min σε υγιείς ενήλικες. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης ραδιοσημασμένου montelukast, 86 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε σε συλλογές κοπράνων διάρκειας 5 ημερών και ποσοστό < 0,2 % ανακτήθηκε στα ούρα. Σε συνδυασμό με εκτιμήσεις της βιοδιαθεσιμότητας του montelukast που χορηγείται από το στόμα, φαίνεται ότι το montelukast και οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται σχεδόν αποκλειστικά μέσω της χολής.

Χαρακτηριστικά σε ασθενείς: Δεν απαιτείται τροποποίηση της δοσολογίας για ηλικιωμένους ή σε ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν έχουν διεξαχθεί. Επειδή το montelukast και οι μεταβολίτες του απομακρύνονται μέσω της χοληφόρου οδού δεν αναμένεται να είναι απαραίτητη κάποια προσαρμογή στη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη φαρμακοκινητική του montelukast σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh >9).

Με υψηλές δόσεις montelukast (20 και 60 φορές τη συνιστώμενη δοσολογία ενηλίκων), παρατηρήθηκε μια μείωση στη συγκέντρωση της θεοφυλλίνης στο πλάσμα. Η επίδραση αυτή δεν έχει εμφανισθεί με τη συνιστώμενη δοσολογία των 10 mg εφ'άπαξ ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε ζώα, παρατηρήθηκαν ελάχιστες βιοχημικές μεταβολές στον ορό στην ALT, στη γλυκόζη, στο φωσφόρο και στα τριγλυκερίδια που ήταν παροδικής φύσεως. Τα σημεία τοξικότητας στα ζώα εκδηλώθηκαν με αυξημένη έκκριση σιέλου, γαστρεντερικές διαταραχές, απώλεια κοπράνων και διαταραχή ιόντων. Αυτά συνέβησαν σε δόσεις που παρέχουν > 17 φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινικά συνιστώμενη δοσολογία. Σε πιθήκους εμφανίστηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις από 150 mg/kg/ημέρα (> 232 φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινική δόση). Σε μελέτες σε ζώα, το montelukast δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα για συστηματική έκθεση που ξεπερνά την κλινική συστηματική έκθεση περισσότερο από 24 φορές. Μια μικρή μείωση στο σωματικό βάρος στο νυμφικό στάδιο, παρατηρήθηκε σε μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους με δόση 200 mg/kg/ημέρα (> 69 φορές την κλινική συστηματική έκθεση). Σε μελέτες με κουνέλια ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατελούς οστεοποίησης, σε σύγκριση με ζώα αναφοράς, παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση > 24 φορές από την κλινική συστηματική έκθεση που παρατηρείται με την κλινική δόση. Δεν παρατηρήθηκαν οποιεσδήποτε ανωμαλίες σε αρουραίους. Το montelukast έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακουντικό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων.

Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι μετά από χορήγηση του montelukast sodium σε δόσεις μέχρι 5000 mg/kg στα ποντίκια και στους αρουραίους (15.000 mg/m² και 30.000 mg/m² στα ποντίκια και στους αρουραίους, αντίστοιχα), οι μέγιστες δόσεις που δοκιμάστηκαν. Αυτή η δόση είναι ανάλογη με 25.000 φορές τη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ανθρώπους (βάσει του βάρους 50 kg για ενήλικα ασθενή).

Το montelukast αξιολογήθηκε ότι δεν είναι φωτοτοξικό σε ποντίκια για τις UVA, UVB ή για το ορατό φάσμα φωτός σε δόσεις έως 500 mg/kg/ημέρα (περίπου > 200 φορές με βάση τη συστηματική έκθεση).

Το montelukast δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνο σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμασίες, ούτε καρκινογόνο σε δοκιμασίες στα είδη των τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)

Κυτταρίνη, μικροκρυσταλλική

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)

Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E 172)

Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη

Βελτιωτικό γεύσης (βελτιωτικό γεύσης κεράσι AP0551, Cherry Durarome TD0990B [περιέχει Allura Red, E129])

Ασπαρτάμη (E 951)

Μαγνήσιο στεατικό

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασμένο σε κυψέλες (blisters) από αλουμίνιο/αλουμίνιο

Μεγέθη συσκευασίας: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH,

Biochemiestraße 10,

6250 Kundl, Αυστρία

Παραγωγοί:

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

39179 Barleben

Γερμανία

Salutas Pharma GmbH

Dieselstrasse 5

70839 Gerlingen

Γερμανία

LEK Pharmaceuticals d.d.

Verovskova 57

1526 Ljubljana

Σλοβενία

LEK Pharmaceuticals d.d.
Trimlini 2D
9220 Lendava
Σλοβενία

LEK S.A.
Ul. Domaniewska 50 C
02-672 Warszawa
Πολωνία

S.C. Sandoz S.R.L
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Ρουμανία

Sandoz N.V.
Van Rooijen Pharma
Schietstandlaan 2 – 2300 Turnhout
Βέλγιο

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Συμπληρώνεται σε εθνικό επίπεδο.