

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Montast 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: μοντελουκάστη νατριούχο η οποία είναι ισοδύναμη με 10mg μοντελουκάστη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τα δισκία Montast είναι μπεζ, στρογγυλά, αμφίκυρτα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, με διάμετρο 8mm περίπου.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Montast ενδείκνυται για τη θεραπεία του άσθματος σαν συμπληρωματική θεραπεία για τους ασθενείς 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. Σ'αυτούς τους ασθματικούς ασθενείς, στους οποίους το Montast ενδείκνυται στο άσθμα, το Montast μπορεί να παρέχει επίσης ανακούφιση των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας.

Το Montast επίσης ενδείκνυται για την προφύλαξη από άσθμα στο οποίο ο επικρατέστερος παράγοντας είναι βρογχόσπασμος προκαλούμενος από άσκηση.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η δοσολογία σε ενήλικες ηλικίας 15 ετών και άνω με άσθμα ή με άσθμα και συνυπάρχουσα εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, είναι ένα δισκίο 10mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ.

*Γενικές συστάσεις:* Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του Montast στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη χορήγηση Montast ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσης του. Το Montast δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική, την μοντελουκάστη.

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

*Θεραπεία με Montast σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα.*

Το Montast μπορεί να προστεθεί στην ήδη υπάρχουσα θεραπευτική αγωγή του ασθενούς.

*Αγωγή με β-αγωνιστές:* Το Montast μπορεί να προστεθεί στην θεραπευτική αγωγή ασθενών των οποίων το άσθμα δεν ελέγχεται επαρκώς με τη χρήση βραχείας διάρκειας δράσης β-αγωνιστή "όταν χρειάζεται". Όταν επιτευχθεί σαφής κλινική ανταπόκριση (συνήθως μετά την πρώτη δόση), ο ασθενής μπορεί να μειώσει τη δόση του β-αγωνιστή βραχείας διάρκειας που χρησιμοποιείται "όταν χρειάζεται".

*Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή:* Η αγωγή με Montast μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα σε ασθενείς όταν άλλα φάρμακα όπως εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή παρέχουν ανεπαρκή κλινικό έλεγχο. Το Montast δεν πρέπει να υποκαταστήσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε Λήμμα 4.4) Μασώμενα δισκία 5mg είναι διαθέσιμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-14 ετών.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

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

Η μοντελουκάστη δεν πρέπει να υποκαταστήσει εισπνεόμενα ή από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

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

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς σε θεραπεία με αντιασθματικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της μοντελουκάστης είναι δυνατόν να εμφανίσουν συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία μερικές φορές εμφανίζεται με τα κλινικά συμπτώματα αγγειίτιδος 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 αγγειίτιδος, 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 σχήματα τους.

Η θεραπεία με μοντελουκάστη δε μεταβάλλει την ανάγκη των ασθενών με άσθμα ευαίσθητο ως προς την ασπιρίνη να αποφεύγουν τη λήψη ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντι-φλεγμονοδών φαρμάκων.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης, δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φάρμακο.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η μοντελουκάστη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλες συνήθεις θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την προφύλαξη και τη θεραπεία του χρόνιου άσθματος. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων η συνιστώμενη κλινική δόση της μοντελουκάστης δεν έχει κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμάκων: θεοφυλλίνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα (αιθυλική οιστραδιόλη/νορεθινδρόνη 35/1) τερφεναδίνη, διγοξίνη και βαρφαρίνη.

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

Μελέτες in vitro έδειξαν ότι η μοντελουκάστη είναι ισχυρός αναστολέας του συστήματος CYP 2C8. Ωστόσο, τα στοιχεία από μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων που συμπεριλαμβάνει μοντελουκάστη και rosiglitazone (ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα αντιπροσωπευτικό για τα φάρμακα που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP2C8) έδειξαν ότι η μοντελουκάστη δεν αναστέλλει το σύστημα CYP2C8 in vivo. Γι' αυτό, η μοντελουκάστη δεν αναμένεται να αλλάξει το μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου ( π.χ. paclitaxel, rosiglitazone, και repaglinide).

#### 4.6 Κόπηση και γαλουχία

Καθώς δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους ή θηλάζουσες γυναίκες, η μοντελουκάστη δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή σε θηλάζουσες μητέρες, παρά μόνο αν είναι απολύτως αναγκαίο (βλ. λήμμα 5.3).

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναμένεται η μοντελουκάστη να επηρεάσει την ικανότητα του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις κάποια άτομα ανέφεραν την καρηβαρία (νυσταγμό).

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μοντελουκάστη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 10 mg σε 4000 περίπου ασθματικούς ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 10 mg σε 400 περίπου ασθματικούς ενήλικες ασθενείς, με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα μασώμενα δισκία μοντελουκάστης 5 mg σε 1255 περίπου παιδιατρικούς ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με placebo αναφέρθηκαν συνήθως (>1/100, < 1/10 ) σε ασθματικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μοντελουκάστη και με μεγαλύτερη συχνότητα από ότι σε ασθενείς που έλαβαν placebo:

Κατηγορία συστήματος του σώματος	Ενήλικες ασθενείς 15 ετών και άνω (δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, n=795)	Παιδιατρικοί ασθενείς 6 έως 14 ετών (μία μελέτη 8 εβδομάδων n=201) (μία μελέτη 56 εβδομάδων n = 120)
Σώμα ως σύνολο	κοιλιακό άλγος	
Νευρικό σύστημα/ψυχιατρικές διαταραχές	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία

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

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

**Σώμα ως σύνολο:** εξασθένιση/κούραση, κακουχία, οίδημα, αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα, κνίδωση, κνησμός, εξάνθημα και μία μεμονωμένη αναφορά ηπατικής ηωσινοφιλικής διήθησης.

**Νευρικό σύστημα/ψυχιατρικές διαταραχές:** ζάλη, αφύσικα όνειρα συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών, ψευδαισθήσεις, νυσταγμός, αύπνια, παραισθησία/υπαισθησία ευερεθιστότητα, διέγερση συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής συμπεριφοράς, ανησυχία, σπασμός.

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος:** αρθραλγία, μυαλγία συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών

**Διαταραχές του πεπτικού συστήματος:** διάρροια, ξηροστομία, δυσπεπνία, ναυτία, εμετός

**Ηπατοχολικές διαταραχές:** αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST), χολοστατική ηπατίτιδα.

**Διαταραχές του καρδιαγγειακού συστήματος:** αυξημένη τάση για αιμορραγία, μώλωπες, αίσθημα παλμών.

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

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

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας με τη χρήση του φάρμακου μετά την κυκλοφορία του και σε κλινικές μελέτες με μοντελουκάστη. Αυτά περιλαμβάνουν αναφορές σε ενήλικες και παιδιά με μία δόση ίση με 1000mg. (περίπου 61mg/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 της μοντελουκάστης και περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, έμετο, και ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα

Δεν είναι γνωστό αν η μοντελουκάστη απομακρύνεται με περιτοναϊκή διάλυση ή αιμοδιάλυση.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5-1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

**Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία :** Αντιασθματικά για συστηματική χορήγηση. Ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων.

**ATC-code:** R03D C03

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), 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 (CysLT) υποδοχείς των λευκοτριενίων. Ο υποδοχέας CysLT τύπου -I (CysLT<sub>1</sub>) έχει βρεθεί στους αεραγωγούς του ανθρώπου (συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων των λείων μυών των αεραγωγών και των μακροφάγων των αεραγωγών) και σε άλλα προφλεγμονώδη κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των ηωσινοφίλων και ορισμένων μυελοειδών αρχέγονων κυττάρων). Οι υποδοχείς CysLT έχουν συσχετισθεί με την παθολογία του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας. Στο άσθμα οι επιδράσεις μεσολάβησης των λευκοτριενίων συμπεριλαμβάνουν βρογχόσπασμο, έκκριση βλέννας, αγγειακή διαπερατότητα και συσώρευση ηωσινοφίλων. Στην

αλλεργική ρινίτιδα, οι υποδοχείς CysLT απελευθερώνονται από τον ρινικό βλεννογόνο μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο κατά την διάρκεια αντιδράσεων της πρώιμης και όψιμης φάσης και σχετίζονται με τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Ενδορινικός ερεθισμός των υποδοχέων CysLT έδειξε ότι αυξάνει την αντίσταση των ρινικών αεραγωγών και των συμπτωμάτων της ρινικής απόφραξης.

Η μοντελουκάστη είναι μία από το στόμα χορηγούμενη ενεργός ένωση που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα CysLT<sub>1</sub>.

Σε κλινικές μελέτες η μοντελουκάστη αναστέλλει σε χαμηλές δόσεις έως 5mg τη βρογχοσύσπαση από εισπνοή LTD<sub>4</sub>. 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 τη μοντελουκάστη. Η θεραπεία με μοντελουκάστη αναστέλλει τόσο την πρώιμη όσο και την όψιμη φάση της βρογχοσύσπασης που προκαλείται από αντιγόνο. Η μοντελουκάστη συγκρινόμενη με placebo, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με μείωσε σημαντικά τα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς (όπως μετρήθηκαν στα πτύελα) και στο περιφερικό αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Σε μελέτες με ενήλικες, η μοντελουκάστη 10mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, επέδειξε σημαντικές βελτιώσεις στην πρωινή FEV<sub>1</sub> (10,4% έναντι 2,7% μεταβολή από το αρχικό στάδιο), στην ΠΜ μέγιστη εκπνευστική ροή (PEFR) (24,5 L/min έναντι 3,3L/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 placebo.

Μελέτες σε ενήλικες επέδειξαν την ικανότητα της μοντελουκάστης να δρα αθροιστικά στην κλινική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη συν μοντελουκάστη έναντι βεκλομεθαζόνης, έδειξαν αντίστοιχα για την FEV<sub>1</sub>: 5,4% έναντι 1,04%, χρήση β-αγωνιστών: -8,70% έναντι 2,64%). Συγκρινόμενο με την εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη (200μg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με δοσιμετρική συσκευή), η μοντελουκάστη επέδειξε μια πιο γρήγορη αρχική ανταπόκριση, παρόλο που κατά τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων η βεκλομεθαζόνη παρείχε μια μεγαλύτερη μέση θεραπευτική επίδραση (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για τη μοντελουκάστη έναντι της βεκλομεθαζόνης, αντίστοιχα για την FEV<sub>1</sub>: 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 μοντελουκάστη είχαν παρόμοιες κλινικές ανταποκρίσεις (π.χ 50% των ασθενών που τους χορηγήθηκε βεκλομεθαζόνη επέτυχαν μία βελτίωση από το αρχικό στάδιο στην FEV<sub>1</sub> κατά 11% περίπου ή και περισσότερο, ενώ περίπου 42% των ασθενών που τους χορηγήθηκε μοντελουκάστη επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της μοντελουκάστης στη θεραπεία των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας σε ενήλικες ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω που είχαν συνυπάρχουσα εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα. Σ' αυτή τη μελέτη, τα δισκία μοντελουκάστη 10mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του ημερήσιου βαθμού των Συμπτωμάτων της Ρινίτιδας, σε σύγκριση με το placebo. Ο ημερήσιος βαθμός των συμπτωμάτων της Ρινίτιδας είναι ο μέσος όρος του βαθμού των Ρινικών Συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της ημέρας (μέσος όρος ρινικής συμφόρησης, ρινόρροιας, φταρνισμάτων, ρινικού κνησμού) και του βαθμού των Ρινικών Συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της νύχτας (μέσος όρος ρινικής συμφόρησης κατά την αφύπνιση, δυσκολίας στην κατάκλιση και αφυπνίσεων κατά τη νύχτα). Η γενική αξιολόγηση της αλλεργικής ρινίτιδας από τους ασθενείς και τους γιατρούς είχε σημαντικά βελτιωθεί, σε σύγκριση με το placebo. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στο άσθμα δεν ήταν πρωταρχικός στόχος στη μελέτη αυτή.

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε ασθενείς, 6 έως 14 ετών η μοντελουκάστη 5mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV<sub>1</sub>: 8,71% έναντι 4,16% μεταβολή από το αρχικό στάδιο, ΠΜ PEFR 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).

Σημαντική μείωση στη βρογχοσύσπαση που προκαλείται από άσκηση (EIB) δείχθηκε σε μια μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες (μέγιστη πτώση στη FEV<sub>1</sub> 22,33% για τη μοντελουκάστη έναντι 32,40% για το placebo, χρόνος επαναφοράς εντός 5% από τις αρχικές τιμές της FEV<sub>1</sub> 44,22min έναντι 60,64min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση στη EIB αποδείχθηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (μέγιστη πτώση στην FEV<sub>1</sub> 18,27% έναντι 26,11%, χρόνος επαναφοράς εντός 5% από τις αρχικές τιμές στην FEV<sub>1</sub> 17,76 min έναντι 27,98min). 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 μοντελουκάστη συγκρινόμενη με το placebo, είχε αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος (FEV<sub>1</sub> 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:* Η μοντελουκάστη απορροφάται γρήγορα ύστερα από χορήγηση από το στόμα. Για τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία των 10mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C max), επιτυγχάνεται 3 ώρες (T max) ύστερα από τη χορήγηση τους σε νηστικούς ενήλικες. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση είναι 64%. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση και η Cmax δεν επηρεάζονται από ένα συνηθισμένο γεύμα. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποδείχθηκαν σε κλινικές μελέτες όπου η χορήγηση επικαλυμμένων με υμένιο δισκίων των 10mg έγινε χωρίς να δίνεται σημασία στο χρόνο της τροφής.

Για τα μασώμενα δισκία των 5mg, η C max επιτυγχάνεται σε 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%, αλλά μειώνεται στο 63% ύστερα από τη χορήγηση γεύματος.

*Κατανομή:* Η μοντελουκάστη 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 ραδιοσημασμένη μοντελουκάστη 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:* Η μοντελουκάστη μεταβολίζεται εκτεταμένα. Σε μελέτες με χορήγηση θεραπευτικών δόσεων, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών της μοντελουκάστης στο πλάσμα δεν ανιχνεύονται σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης σε ενήλικες και παιδιά.

*In vitro* μελέτες στις οποίες χρησιμοποιούνται μικροσώματα από ανθρώπινο ήπαρ, δείχνουν οτιοκυτόχρωμα P450 3A4, 2A6 και 2C9 εμπλέκεται στο μεταβολισμό της μοντελουκάστης. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις της μοντελουκάστης 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 της μοντελουκάστης είναι ελάχιστη.

*Απομάκρυνση:* Η κάθαρση της μοντελουκάστης από το πλάσμα, κυμαίνεται στα 45ml/min για υγιείς ενήλικες. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης ραδιοσημασμένης μοντελουκάστης, 86% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε σε συλλογές κοπράνων διάρκειας 5 ημερών και ποσοστό < 0,2% ανακτήθηκε στα ούρα. Σε συνδυασμό με εκτιμήσεις της βιοδιαθεσιμότητας της μοντελουκάστης που χορηγείται από το στόμα, φαίνεται ότι η μοντελουκάστη και οι μεταβολίτες του εκκρίνονται 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 ανεπάρκεια δεν έχουν διεξαχθεί. Επειδή η μοντελουκάστη 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 της μοντελουκάστης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (βαθμολογία Child-Pugh>9).

Με υψηλές δόσεις μοντελουκάστης (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 10mg εφ'άπαξ ημερησίως.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Σε τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε ζώα, παρατηρήθηκαν ελάχιστες βιοχημικές μεταβολές στον ορό, στην ALT, στη γλυκόζη, στο φώσφορο 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 150mg/kg/ημέρα (> (>232- φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινική δόση). Σε κλινικές μελέτες με πειραματόζωα η μοντελουκάστη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα για συστηματική έκθεση που ξεπερνά την κλινική συστηματική έκθεση περισσότερο από 232 φορές. Μια μικρή μείωση στο σωματικό βάρος στο νυμφικό στάδιο, παρατηρήθηκε σε μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς μύες με δόση 200mg/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. Η μοντελουκάστη έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων.

Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι μετά από χορήγηση της μοντελουκάστης νατριούχου σε δόσεις μέχρι 5000mg/kg στα ποντίκια και στους αρουραίους, (15,000 mg/m<sup>2</sup> και 30,000 mg/m<sup>2</sup> στα ποντίκια και στους αρουραίους, αντίστοιχα) αφού δοκιμάστηκαν οι μέγιστες δόσεις, Αυτή η δόση είναι ανάλογη με 25,000 φορές την συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ανθρώπους (βάσει του βάρους 50 kg για ενήλικα ασθενή.)

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

Η μοντελουκάστη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνο σε in vitro και in vivo δοκιμές, ούτε καρκινογόνο σε in vivo δοκιμασίες σε είδη τρωκτικών.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου:

Microcrystalline cellulose  
Lactose monohydrate  
Croscarmellose sodium  
Hydroxypropylcellulose  
Magnesium stearate

#### Επικάλυψη δισκίου:

Carnauba wax  
Opadry II Orange 85F23995 αποτελούμενο από:  
Polyvinyl Alcohol  
Titanium Dioxide (E171)  
Macrogol / PEG 3350  
Talc

Iron Oxide Yellow (E172)

Iron Oxide Red (E172)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία συσκευασμένα σε κυψέλες από OPA/Aluminium/PVC/Aluminium σε συσκευασίες των 10, 14 δισκίων.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

## **7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

SPECIFAR ABEE

28<sup>η</sup> Οκτωβρίου 1

Αγία Βαρβάρα

12351, Αθήνα

Ελλάδα

Τηλ: 210 5401500

E-mail: [info@specifar.gr](mailto:info@specifar.gr)

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**58791/2-9-2010**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ**

2-9-2010

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2-9-2010