

# ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:

Pneumo-kast Μασώμενο δισκίο 4mg

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 4.16mg Montelukast Sodium το οποίο είναι ισοδύναμο με 4mg Montelukast. Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1

## 3.ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Τα Μασώμενα δισκία Pneumo-kast 4mg είναι ροζ, ωοειδή, αμφίκυρτα με διαστάσεις 11.9x7.2 mm περίπου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Pneumo-kast 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.

Το Pneumo-kast μπορεί επίσης να αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς 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 (βλ. λήμμα 4.2).

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

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η παιδιατρική δοσολογία για ασθενείς ηλικίας 6-14 ετών είναι ένα μασώμενο δισκίο Pneumo-kast ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ. Σε σχέση με το γεύμα το Pneumo-kast πρέπει να λαμβάνεται είτε μία ώρα προ του φαγητού ή δύο ώρες μετά. Για τις ηλικίες αυτές δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δοσολογίας.

*Γενικές συστάσεις:* Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του Pneumo-kast στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη χορήγηση Pneumo-kast ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσης του.

Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή 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 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 ληφθεί υπόψιν 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 (βλ. λήμμα 4.1). Το ήπιο επιμένον άσθμα ορίζεται ως συμπτώματα άσθματος περισσότερο από μια 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 αντι-φλεγμονώδη θεραπεία βασιζόμενη στο σύστημα σταδιακής θεραπευτικής αντιμετώπισης του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για τον έλεγχο του άσθματος.

*Θεραπεία με Pneumo-kast σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα.*

Η αγωγή με Pneumo-kast χρησιμοποιείται ως θεραπεία που προστίθεται στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Το Pneumo-kast δεν πρέπει άμεσα να υποκαταστήσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε λήμμα 4.4.)

Δισκία 10mg είναι διαθέσιμα για άτομα ηλικίας 15 ετών και άνω.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο 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 montelukast 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.

Το montelukast δεν πρέπει να υποκαταστήσει άμεσα, 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 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 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.

#### **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 θεραπεία του χρόνιου άσθματος. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων η συνιστώμενη κλινική δόση του montelukast 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 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 συγχορηγείται 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 φάρμακα που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP208) έδειξαν ότι το montelukast δεν αναστέλλει το σύστημα CYP2C8 in vivo. Γι' αυτό, το montelukast δεν αναμένεται να αλλάξει εμφανώς το μεταβολισμό των φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου ( π.χ. pactitaxel, rosiglitazone, και repaglinide).

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

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

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

Δεν αναμένεται το montelukast 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

Το montelukast έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 10mg έχουν αξιολογηθεί σε 4000 περίπου ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 15 ετών και άνω και
- Τα μασώμενα δισκία montelukast 5mg έχουν αξιολογηθεί σε 1750 περίπου παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν συνήθως ( $>1/100, < 1/10$ ) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με montelukast 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 (δύο μελέτες διάρκειας 56 εβδομάδων, n=615)
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 σε ενήλικες, διάρκειας έως 2 ετών 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, αϋπνία, παραισθησία/ υπαισθησία, ευερεθιστότητα, αναταραχή συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής συμπεριφοράς, ανησυχία, σπασμός.

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

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

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

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

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

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με montelukast. Σε μελέτες του χρόνιου άσθματος, το montelukast 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 φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του και σε κλινικές μελέτες με montelukast. 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 του montelukast και περιλάμβαναν 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 :** Αντιασθματικά για συστηματική χορήγηση. Ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων.

ATC-code: R03D C03

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριενία ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), 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 υποδοχείς των λευκοτριενίων (CysLT) που βρίσκονται στους ανθρώπινους αεραγωγούς και προκαλούν αντιδράσεις που προέρχονται από αυτούς, συμπεριλαμβανομένων βρογχοσυσπαση, έκκριση βλέννας, αγγειακής διαπερατότητας και συσσώρευσης ηωσινοφίλων.

Το montelukast 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 το montelukast αναστέλλει σε χαμηλές δόσεις έως 5mg τη βρογχοσύσπαση 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 βρογχοσύσπασης που προκαλείται από αντιγόνο. Το montelukast συγκρινόμενο με placebo, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με montelukast 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, το montelukast 10mg εφάπαξ 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 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 FEV<sub>1</sub>: 5,4% έναντι 1,04%, χρήση β-αγωνιστών: -8,70% έναντι 2,64%). Συγκρινόμενο με την εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη (200mg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με δοσιμετρική συσκευή), το montelukast 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 το montelukast; έναντι της βεκλομεθαζόνης, αντίστοιχα για την FEV<sub>1</sub>: 7,49% έναντι 13,3%, χρήση β-αγωνιστή: -28,28 έναντι -43,89%). Παρόλα 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 FEV<sub>1</sub> κατά 11% περίπου ή και περισσότερο, ενώ περίπου 42% των ασθενών που τους χορηγήθηκε montelukast επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών, το montelukast 5mg εφάπαξ 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).

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. 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 -2,8% με 95 % ΔΑ μεταξύ -4,1 % και -0,9 %.

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 FEV<sub>1</sub> αυξήθηκε από 1,83L σε 2,09L στην ομάδα του montelukast και από 1,85L σε 2,14L στην ομάδα fluticasone.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS), ως προς την μέση αύξηση του FEV<sub>1</sub> ήταν -0,02 E με 95% ΔΑ μεταξύ -0,06 και 0,02. Η μέση προβλεπόμενη αύξηση του FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub>, ήταν -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 fluticasone. Η διαφορά των μέσων LS τιμών μεταξύ των ομάδων ως προς το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή ήταν 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 όχι προγραμματισμένη επίσκεψη στο γιατρό, επίσκεψη του τμήματος πρώτων βοηθειών, ή εισαγωγή στο νοσοκομείο) ήταν 32,2 % στην ομάδα του montelukast και 25,6 % στην ομάδα 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 την διάρκεια της μελέτης ήταν 17,8% στην ομάδα του montelukast και 10,5% στην ομάδα fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών 1,5 μεταξύ των ομάδων ήταν 7,3% με 95% ΔΑ μεταξύ 2,9 και 11,7.

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 το montelukast 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 εφάπαξ ημερησίας δόσης.

Σε ευαίσθητους στην ασπιρίνη ασθματικούς ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και/ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με FEV<sub>1</sub> 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 Φάρμακο κινητικές ιδιότητες

*Απορρόφηση:* Το FEV<sub>1</sub> 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 Cmax 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:* 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 αχματο-εγκεφαλικού φραγμού. Επιπλέον, συγκεντρώσεις του ραδιοσημασμένου υλικού 24 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης, ήταν ελάχιστες σε όλους τους υπόλοιπους ιστούς.

*Βιομετατροπή:* Το montelukast 5mg 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 το κυτόχρωμα P450 3A4, 2A6 και 2C9 εμπλέκεται 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 45ml/min 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 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 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 10mg εφάπαξ 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 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 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. Το montelukast έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακουντιακό 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/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 50kg για ενήλικα ασθενή.)

Το montelukast 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).

Το montelukast 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**

Mannitol, Cellulose Microcrystalline, Hydroxypropylcellulose, Croscarmellose Sodium, Iron Oxide Red (E172), Cherry Flavour (2463/P), Sucralose, Magnesium Stearate.

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες

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

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως

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

Συσκευασμένο σε blister από OPA/Aluminium/PVC / Aluminium σε συσκευασία :  
Blisters σε συσκευασία 10 και 14 δισκίων

Μπορεί να μην κυκλοφορήσουν όλες οι συσκευασίες

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις.

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

Σ.Μ. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΕΠΕ

Αγίου Όρους 43-45,

185 45, Πειραιάς,

Αθήνα, Ελλάδα

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

58686/6-9-2010

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

6-9-2010

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

30-5-2011