

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MODULAIR 10 mg δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει: montelukast sodium το οποίο είναι ισοδύναμο με 10mg montelukast Για τα έκδοχα βλ. παρ. 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το MODULAIR 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 MODULAIR ενδείκνυται στο άσθμα, το MODULAIR μπορεί να παρέχει επίσης ανακούφιση των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας.

Το MODULAIR 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 MODULAIR στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη χορήγηση MODULAIR ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπο έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσής του. Το MODULAIR δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική, το montelukast.

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 MODULAIR σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα

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

Αγωγή με β-αγωνιστές: Το MODULAIR 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 MODULAIR μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα σε ασθενείς όταν άλλα φάρμακα όπως εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή παρέχουν ανεπαρκή κλινικό έλεγχο Το MODULAIR δεν πρέπει να υποκαταστήσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε λήμμα 4.4).

Μασώμενα δισκία 5mg είναι διαθέσιμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-14 ετών.

Μασώμενα δισκία 4mg είναι διαθέσιμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2-5 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία 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 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 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 σχήματά τους.

Η θεραπεία με montelukast δεν μεταβάλλει την ανάγκη των ασθενών με άσθμα ευαίσθητο ως προς την ασπιρίνη να αποφεύγουν τη λήψη ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονοδών φαρμάκων.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το montelukast 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 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 συγχρηγείται με επαγωγείς του CYP 3A4, όπως φαινοϋϊνη, 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 φαρμάκου σε φάρμακο που συμπεριλαμβάνει montelukast και rosiglitazone (ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα αντιπροσωπευτικό για τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP2C8) έδειξαν ότι το montelukast δεν αναστέλλει το σύστημα CYP2C8 in vivo. Γι' αυτό, το montelukast δεν αναμένεται να αλλάξει σημαντικά το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ. paclitaxel, 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. λήμα 5.3).

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναμένεται το montelukast να επηρεάσει την ικανότητά του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, σε σπάνιες περιπτώσεις κάποια άτομα ανέφεραν την καρδιαβία (νυσταγμό).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το montelukast έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 10mg σε 4000 περίπου ασθματικούς ενήλικες ασθενείς, ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία 10mg σε 400 περίπου ασθματικούς ενήλικες ασθενείς, με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα μασώμενα δισκία montelukast 5mg 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 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) (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, αϋπνία, 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, δυσπεψία, ναυτία, έμετος

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 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 / ημερησίως για 22 εβδομάδες και σε μικρής διάρκειας μελέτες μέχρι 900mg / ημερησίως σε ασθενείς, για περίπου μια εβδομάδα χωρίς να παρουσιαστούν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας με την κυκλοφορία του φαρμάκου 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 πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας του montelukast και περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, έμετο, και ψυχοκινητική υπερδραστικότητα.

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 CO3

Τα κυστεΐνυλικά 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 κυστεΐνυλικούς (CysLT) υποδοχείς των λευκοτριενίων. Ο υποδοχέας CysLT τύπου -I (CysLT₁) έχει βρεθεί στους αεραγωγούς του ανθρώπου (συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων των λείων μυών των αεραγωγών και μακροφάγων των αεραγωγών) και σε άλλα προφλεγμονώδη κύτταρα (συμπεριλαμβανομένων των ηωσινόφιλων και ορισμένων μυελοειδών αρχέγονων κυττάρων). Οι υποδοχείς CysLT έχουν συσχετισθεί με την παθοφυσιολογία 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 συμπυμάτων της ρινικής απόφραξης.

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 5mg τη βρογχοσυσπασση 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 βρογχοσυσπασσης 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 εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, 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 3,3L/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 FEV₁: 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), 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 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).

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση του montelukast 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 montelukast 10mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του ημερήσιου βαθμού των Συμπτωμάτων 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, φαρνισμάτων, 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 το montelukast 5mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με placebo, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁: 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 FEV₁ 22,33% για το montelukast έναντι 32,40% για το placebo, χρόνος επαναφοράς εντός 5% από τις αρχικές τιμές της FEV₁ 44,22min έναντι 60,64min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση στη EIB αποδείχτηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (μέγιστη πτώση στην FEV₁ 18,27% έναντι 26,11%, χρόνος επαναφοράς εντός 5% από τις αρχικές τιμές στην FEV₁ 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 λάμβαναν ταυτόχρονα εισπνεόμενα και/ή από του στόματος κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με montelukast συγκρινόμενη με το placebo, είχε 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 υμένιο δισκία των 10mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C max), επιτυγχάνεται 3 ώρες (T max) ύστερα από τη χορήγησή 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: 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 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 για 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 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 μελέτες με πειραματόζωα 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/m² και 30,000 mg/m² 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).

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

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate.

Επικάλυψη: Iron oxide black, hypromellose, iron oxide red, polyethylene glycol, titanium dioxide, iron oxide yellow, ethanol 96%, purified water.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αποθήκευση στην αρχική συσκευασία-

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 30⁰ C - Προφύλαξη από το φως και την υγρασία .

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε blister πολυαμιδίου /PVC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14,30, 100 δισκίων.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ELPEN ΑΕ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

Λεωφόρος Μαραθώνος 95, 19009 Πικέρμι Αττικής, Τηλ: 210 6039326-9.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ