

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

MODULAIR 10 mg επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

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 επμμένο άσθμα οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τα εισπνεύσιμα 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 ρινιτίδας.

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 συναρπάρχουσα εποχιακή αλλεργική ρινιτίδα είναι ένα δισκίο 10mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ.

Γενικές συστάσεις: Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του MODULAIR στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μιας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη χορήγηση MODULAIR ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσης 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 ήπιο έως μέτριο βαθμό 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".

Εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή: Η αγωγή με MODULAIR μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιπρόσθετα σε ασθενείς όταν άλλα φάρμακα όπως εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή παρέχουν ανεπαρκή κλινικό έλεγχο. Το MODULAIR δεν πρέπει να υποκαταστήσει εισπνεύσιμα κορτικοστεροειδή (βλέπε λήμμα 4.4).

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

Μασώσιμα 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

Ο ασθενής θα πρέπει να είναι ενημερωμένος 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 εισπνεύσιμες β-αγωνιστή βραχείας δράσης.

Το montelukast δεν πρέπει να υποκαταστήσει εισπνεύσιμα από το στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή.

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

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς σε θεραπεία με αντασθματικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου του montelukast είναι δυνατόν να εμφανίσουν συστηματική ημιοσφιλία, η οποία μερικές φορές εμφανίζεται με τα κλινικά συμπτώματα αγγειίτιδας συμπαθής 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 το 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 ημιοσφιλίας, εξανθήματος λόγω αγγειίτιδας, επιδείνωσης των πνευμονικών συμπτωμάτων, καρδιακών επιπλοκών και/ή της εμφάνισης νεφροπάθειας στους ασθενείς τους. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα συμπτώματα πρέπει να επανοξιολογηθούν και να εκτιμηθούν τα θεραπευτικά σχήματά τους.

Η θεραπεία με montelukast δεν μεταβάλλει την ανάγκη των ασθενών με άσθμα ευαίσθητο ως προς την ασπρίνη να αποφεύγουν τη λήψη ασπρίνης και άλλων μη στεροειδών αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ανεπάρκεια της Lapp λακτάσης ή δυσασπορφορσης 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 κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμάκων: φενοφιλίνη, πρεδνιζόλη, πρεδνιζολόνη, αντιουλερική χορηγούμενη από το στόμα (αιθυλική οιστραδιόλη/νορεθιδρόνη 35/1) τερφεναδίνη, διγοξίνη και βορφαρίνη.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) της συγκέντρωσης του montelukast στο πλάσμα μειώθηκε περίπου κατά 40% σε ασθενείς που έπαιρναν ταυτόχρονα φανοβραβιτάλη. Επειδή το montelukast μεταβολίζεται από το CYP 3A4, απαιτείται προσοχή ειδικά στα παιδιά, όταν το montelukast συγχρηγείται με επαγωγείς του CYP 3A4, όπως φαινοϋτένη, φανοβραβιτάλη 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 σε φάρμακο που συμπεριλαμβάνει montelukast και rosiglitazone (ένα δοκιμαστικό υπόπρωμα 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. racitacel, 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 απόλυτως αναγκαίο (βλ. λήμμα 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 καρβηρία (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 ρινιτίδα ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα μασώσιμα 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 ασφαλείας 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: Εξάνθημα/κόκκινη, κακουχία, οίδημα, αντιδράσεις υπερευαίσθησης συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα, κνίδωση, κνιστός, εξάνθημα και μία μεμονωμένη αναφορά ηπατικής ημιοσφιλίας διηθητικής.

Νευρικό σύστημα/ψυχιατρικές διαταραχές: Ζάλη, σφύχια όνειρα συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών, ψευδαισθήσεις, νυσταγμός, σπινθη, παραισθησία/υπαίσθησία, ευερεθιστότητα, διέγερση συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής συμπεριφοράς, ανισοψία, σπασμός.

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος: Αρθραλγία, μυαλγία συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κρampfών.

Διαταραχές του πεπτικού συστήματος: Διάρροια, εμετός, δυσπεψία, ναυτία, έμετος.

Παθολογικές 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 (CS) έχουν αναφερθεί σε ασθματικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια θεραπείας με montelukast (βλέπε λήμμα 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr> ή στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες της Κύπρου, Υπουργείο Υγείας, CY-1475, www.moh.phs.gov.cy/phs Fax: +357 22608649.

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 μικρές διάρκειες μελέτες μέχρι 900mg / ημερησίως σε ασθενείς, για περίπου μία εβδομάδα χωρίς να παρασιτασθούν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας με την κυκλοφορία του φαρμάκου και σε κλινικές μελέτες με montelukast. Αυτά περιλάμβαναν ανεπάρκεια 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 συμφώνησαν με το προφίλ ασφαλείας 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 ασφαλείας 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

Φαρμακοδυναμική κατηγορία: Αντιασθματικά για συστηματική χορήγηση. Ανταγωνιστής υποδοχών λευκοτριενίων. ATC-code: R03D C03

Τα κυστεϊνιλικά λευκοτριένια (LC₄, LTD₄, LTE₄), είναι ισχυρά εικοσανοειδή που προκαλούν φλεγμονή και απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των ημιοσφιλίων. Αυτοί οι σημαντικοί προ-ασθματικοί μεταβιβαστές συνδέονται με τους κυστεϊνιλικούς (CysLT) υποδοχών των λευκοτριενίων. Ο υποδοχέας CysLT τύπου -1 (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 ημιοσφιλίων και ορισμένων μυελοειδών αρχέγονων κυττάρων). Ο υποδοχέας CysLT έχουν συσχετισθεί με την παθοφυσιολογία του άσθματος και της αλλεργικής ρινιτίδας. Στο άσθμα οι επιδράσεις μεσολάβησης των λευκοτριενίων συμπεριλαμβανομένων βρογχόσπασμο, έκκριση βλέννας, σπασμική διαπερατότητα και συσσώρευση ημιοσφιλίων. Στην αλλεργική ρινιτίδα, οι υποδοχέας 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 ρινιτίδας. Ενδορινικός ερεθισμός των υποδοχών CysLT έδειξε ότι αυξάνει την αντίσταση των ρινικών αεραγωγών και των συμπτωμάτων 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 βρογχοσπαστική επίδραση από εισπνοή LTD₄. Βρογχοδιασταλτική παρατηρήθηκε εντός 2 ωρών μετά την από το 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 βρογχοσπαστικής που προκαλείται από αντιγόνο. Το montelukast συγκρινόμενο με placebo, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ημιοσφιλίων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με montelukast μείωσε σημαντικά τα ημιοσφίλια 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 πρώιμη 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 εισπνεύσιμη 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 εισπνεύσιμη βεκλομεθαζόνη (200mg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με δοσομετρική συσκευή), το montelukast επέδειξε μία πιο γρήγορη αρχική ανταπόκριση, παρόλο που κατά τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων η βεκλομεθαζόνη παρέχει μια μεγαλύτερη μέση θεραπευτική επίδραση (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για το montelukast έναντι της βεκλομεθαζόνης, αντίστοιχα για την FEV₁: 7,49% έναντι 11,33%, χρήση β-αγωνιστή: -28,28 έναντι -43,89%). Παρόλο 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, φταρνιαμάτων, 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, PIM PEF_R 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 βρογχόσπασμα 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 βραχέιας 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 παρουσιάσθηκε στο τέλος του διαστήματος της εφ'άπαξ ημερησίας δόσης.

Σε ενισθίτους στην ασπρήνη ασθματικούς ασθενείς που ελάμβαναν 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 μση 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 αυξησμένο 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 χορηγήσει 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 συνήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, κυμαίνεται από 8 - 11 λίτρα. Μελέτες σε αρουραίους με ραδιοσημασμένο montelukast έδειξαν ελάχιστη κατανομή κατά μήκος του αιματώ-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 ανηγούνται σε συνήκες 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 ανεισοφορά 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 χολιφόρου οδού δεν αναμένεται να είναι απαραίτητη κάποια προσορογή 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 εφωρισθεί 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 εφαρμोजεται

6.3 Διάρκεια ζωής

48 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αποθήκευση στην αρχική συσκευασία.

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μέχρι 30°C – Προφυλάξη από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία συσκευάζονται σε blister πολυαμιδίου /PVC/αλουμινίου.

Συσκευασίες των 14 και 30 δισκίων. Επιπλέον κουτί των 100 δισκίων (νοσοκομειακή συσκευασία), μόνο για την ελληνική αγορά.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/ και χειρισμού

Δεν υπάρχουν ειδικές απαιτήσεις

7. ΕΠΩΝΥΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΕΛΛΑΔΑ / ΚΥΠΡΟΣ

ELPEN A.E. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΕΛΛΑΔΑ)

61062/4-9-2012

8a. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ (ΚΥΠΡΟΣ)

21898/11.10.2013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΔΕΔΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΔΕΔΙΑΣ

ΕΛΛΑΔΑ:4.9.2012

ΚΥΠΡΟΣ: 11.10.2013 / 7/02/2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΡΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16/04/2019