

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Miralust 4 mg μασώμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 4 mg μοντελουκάστης (ως νατριούχο).

Εκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει 1.2 mg ασπαρτάμης και 0,839 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μασώμενο δισκίο

Ροζ χρώματος, οβάλ, αμφίκυρτου σχήματος, με τη λέξη “4” χαραγμένη στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Miralust ενδείκνυται για τη θεραπεία του άσθματος σαν συμπληρωματική θεραπεία για τους ασθενείς ηλικίας από 2 έως 5 ετών με ήπιο έως μέτριο επιμένον άσθμα οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και στους οποίους η χρήση β-αγωνιστών βραχείας δράσης “κατ’επίκληση” παρέχει ανεπαρκή κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Το Miralust μπορεί επίσης να αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 5 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα, οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό πρόσφατων σοβαρών ασθματικών επεισοδίων, όπου να απαιτήθηκε από του στόματος χρήση κορτικοστεροειδών, και για τους οποίους έχει αποδειχθεί ότι δεν είναι ικανοί να χρησιμοποιούν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.2).

Το Miralust επίσης ενδείκνυται για την προφύλαξη από άσθμα για ηλικία από 2 ετών και μεγαλύτερη, στο οποίο ο επικρατέστερος παράγοντας είναι βρογχόσπασμος προκαλούμενος από άσκηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε ένα παιδί κάτω από την επίβλεψη ενηλίκου. Η δοσολογία για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2-5 ετών είναι ένα μασώμενο δισκίο 4mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ. Σε σχέση με το γεύμα το Miralust πρέπει να λαμβάνεται είτε 1 ώρα προ του φαγητού ή 2 ώρες μετά. Για τις ηλικίες αυτές δεν είναι απαραίτητη οποιαδήποτε προσαρμογή της δοσολογίας.

Γενικές συστάσεις

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του Miralust στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη λήψη του Miralust ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσής του. Δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή 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 Miralust ως εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών για ήπιο, επιμένον άσθμα:

Η μοντελουκάστη δεν συνιστάται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με μέτριο επιμένον άσθμα. Η χρήση της μοντελουκάστης 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 (βλέπε παράγραφο 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.

Το Miralust ως προφύλαξη από το άσθμα για ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών στους οποίους ο επικρατέστερος παράγοντας είναι βρογχόσπασμος προκαλούμενη από άσκηση:

Σε ασθενείς ηλικίας από 2 έως 5 ετών ο βρογχόσπασμος προκαλούμενος από άσκηση μπορεί να είναι η επικρατέστερη εκδήλωση του επιμένου άσθματος όπου απαιτείται θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται μετά από 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας με μοντελουκάστη. Εάν δεν έχει ληφθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, πρέπει να ληφθεί υπόψιν μία επιπρόσθετη ή διαφορετική θεραπεία.

Θεραπεία με Miralust σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα.

Όταν η αγωγή με Miralust χρησιμοποιείται ως θεραπεία που προστίθεται στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή το Miralust δεν πρέπει απότομα να υποκαταστήσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4.)

Δισκία 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο είναι διαθέσιμα για ενήλικες και εφήβους ηλικίας 15 ετών και άνω.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Να μην χορηγείται το Miralust 4 mg μασώμενα δισκία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Miralust 4 mg μασώμενα δισκία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

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

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χορήγηση

Τα δισκία πρέπει να μασώνται πριν καταποθούν

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ώστε να μη χρησιμοποιούν ποτέ μοντελουκάστη από το στόμα για την αντιμετώπιση οξείας κρίσης άσθματος αλλά να έχουν διαθέσιμα τα συνήθη κατάλληλα φάρμακα διάσωσης που θα τους βοηθήσουν άμεσα σ' αυτή την περίπτωση. Εάν εμφανισθεί οξεία κρίση άσθματος, ένας εισπνεόμενος 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 απότομα 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, έχουν συσχετισθεί κάποιες φορές με τη μείωση ή τη διακοπή της θεραπείας των από του στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών.

Παρόλο που δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιολογική συσχέτιση με ανταγωνισμό υποδοχέων λευκοτριενίων, 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 μοντελουκάστη 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.

Το Miralust περιέχει ασπαρτάμη, η οποία είναι πηγή φαινυλαλανίνης. Ασθενείς με φαινυλκετονουρία θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη ότι κάθε μασώμενο δισκίο 4 mg περιέχει φαινυλαλανίνη σε ποσότητα αντίστοιχη με 0.674 mg φαινυλαλανίνης σε κάθε δόση.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Έχουν αναφερθεί νευροψυχιατρικά συμβάματα σε ενήλικες, έφηβους και παιδιά που λαμβάνουν το Miralust (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς και οι γιατροί πρέπει να είναι σε ετοιμότητα σχετικά με τα νευροψυχιατρικά συμβάματα. Στους ασθενείς και /ή στους φροντιστές ασθενών θα πρέπει να δίδονται οδηγίες να ενημερώσουν τον γιατρό τους εάν εμφανισθούν αυτές οι αλλαγές. Οι συνταγογράφοι πρέπει να εκτιμούν προσεκτικά τους κινδύνους και τα οφέλη της συνέχισης της θεραπείας με Miralust εάν εμφανισθούν τέτοια περιστατικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μοντελουκάστη 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 της μοντελουκάστης δεν είχε κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: θεοφυλλίνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα (αιθινυλική-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, 2C8 και 2C9 απαιτείται προσοχή ειδικά στα παιδιά, όταν η μοντελουκάστη συγχρησιμοποιείται με επαγωγείς του CYP 3A4, 2C8 και 2C9 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 ροσιγλιταζόνη (ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα αντιπροσωπευτικό για τα φαρμακευτικά προϊόντα 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 εμφανώς το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ. πακλιταξέλη, ροσιγλιταζόνη, και ρεπαγλινίδη).

Μελέτες *in vitro* έχουν δείξει ότι η μοντελουκάστη είναι ένα υπόστρωμα του συστήματος CYP 2C8, και σε λιγότερο σημαντικό βαθμό, του 2C9 και 3A4. Σε μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων που συμπεριλαμβάνει μοντελουκάστη και γεμφιβροζίλη (ένας αναστολέας του CYP 2C8 αλλά και του 2C9), η γεμφιβροζίλη αύξησε τη συστηματική έκθεση της μοντελουκάστης κατά 4,4 φορές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας ρουτίνας της μοντελουκάστης κατά τη συγχορήγηση με γεμφιβροζίλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP 2C8, αλλά ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει την πιθανότητα για την αύξηση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

Με βάση *in vitro* δεδομένα, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με λιγότερο ισχυρούς αναστολείς του CYP 2C8 (π.χ. τριμεθοπρίμη). Η συγχορήγηση της μοντελουκάστης με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP 3A4, δεν οδήγησε σε σημαντική αύξηση της συστηματικής έκθεσης της μοντελουκάστης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Τα διαθέσιμα δεδομένα από δημοσιευμένες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες κοορτής με την χρήση μοντελουκάστης σε εγκυμονούσες γυναίκες για την εκτίμηση μείζονων γενετικών ανωμαλιών δεν έχουν επιβεβαιώσει κίνδυνο σχετιζόμενο με το φάρμακο. Οι διαθέσιμες μελέτες έχουν περιορισμούς στη μεθοδολογία συμπεριλαμβανομένου του μικρού μεγέθους δείγματος, σε μερικές περιπτώσεις την συλλογή αναδρομικών δεδομένων και ανομοιογενείς ομάδες σύγκρισης.

Το Miralust μπορεί να χορηγηθεί κατά την διάρκεια της κύησης μόνο εάν θεωρηθεί ότι είναι απολύτως απαραίτητο.

Θηλασμός

Μελέτες σε αρουραίους έδειξαν ότι η μοντελουκάστη εκκρίνεται στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3). Δεν είναι γνωστό εάν η μοντελουκάστη/μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Το Miralust μπορεί να χορηγηθεί σε μητέρες που θηλάζουν μόνο εάν θεωρηθεί ότι είναι απολύτως απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν αναμένεται η μοντελουκάστη να επηρεάσει την ικανότητά του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

Ωστόσο, ορισμένα άτομα ανέφεραν υπνηλία ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μοντελουκάστη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με επιμένων άσθμα ως εξής:

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

Η μοντελουκάστη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με διαλείπων άσθμα ως εξής:

- Τα μασώμενα δισκία μοντελουκάστη 4mg έχουν αξιολογηθεί σε 1038 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το φάρμακο σε κλινικές μελέτες αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μοντελουκάστη και με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνιση από ότι σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο:

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Ενήλικες ασθενείς από 15 ετών και άνω (δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, n=795)	Παιδιατρικοί ασθενείς από 6 έως 14 ετών (μία μελέτη 8 εβδομάδων n=201) (δύο μελέτες διάρκειας 56 εβδομάδων, n=615)	Παιδιατρικοί ασθενείς από 2 έως 5 ετών (μία μελέτη 12 εβδομάδων n=461) (μία μελέτη διάρκειας 48 εβδομάδων, n=278)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία	
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	κοιλιακό άλγος		κοιλιακό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης			δίψα

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

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

Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου απαριθμούνται στον παρακάτω πίνακα ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και ειδική Ανεπιθύμητη Ενέργεια. Οι κατηγορίες συχνότητας εκτιμήθηκαν με βάση τις σχετικές κλινικές μελέτες.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Κατηγορία συχνότητας*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού [†]	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αυξημένη τάση για αιμορραγία	Σπάνιες
	Θρομβοπενία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας	Όχι συχνές
	ηπατική ιωσινοφιλική διήθηση	Πολύ σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	μη φυσιολογικά όνειρα συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών, αϋπνία, υπνοβασία, άγχος, διέγερση συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής ή εχθρικής συμπεριφοράς, κατάθλιψη, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα (συμπεριλαμβανομένου ευερεθιστότητας, ανησυχίας,	Όχι συχνές

	τρόμου [§])	
	Διαταραχή της προσοχής, δυσλειτουργία μνήμης, ακούσια επαναλαμβανόμενη σπασμωδική κίνηση (τικ)	Σπάνιες
	ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμός, αυτοκτονική σκέψη και αυτοκτονική συμπεριφορά (αυτοκτονικός ιδεασμός), ιδεοληπτικά ψυχαναγκαστικά συμπτώματα, τραυλισμός	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, νυσταγμός, παραισθησία/υπαισθησία, σπασμός.	Όχι συχνές
Καρδιακές Διαταραχές	αίσθημα παλμών	Σπάνιες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Επίσταξη	Όχι συχνές
	Σύνδρομο Churg-Strauss (CSS) (βλ. Παράγραφο 4.4)	Πολύ σπάνιες
	Πνευμονική ηωσινοφιλία	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Διάρροια [‡] , ναυτία [‡] , εμετός [‡]	Συχνές
	ξηροστομία, δυσπεψία	Όχι συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	αυξημένα επίπεδα των τρανσαμινασών του ορού (ALT, AST)	Συχνές
	ηπατίτιδα (συμπεριλαμβανομένης χολοστατικής, ηπατοκυτταρικής και μεικτού μοτίβου ηπατικής βλάβης)	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα [‡]	Συχνές
	μώλωπες, κνίδωση, κνησμός	Όχι συχνές
	αγγειοοίδημα	Σπάνιες
	οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα.	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυαλγία συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών	Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	ενούρηση σε παιδιά	Όχι συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού	πυρεξία [‡]	Συχνές

χορήγησης	εξασθένιση/κόπωση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα	Όχι συχνές
-----------	---	------------

*Κατηγορία συχνότητας: Ορίστηκε για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια από την επίπτωση που αναφέρθηκε στη βάση δεδομένων των κλινικών μελετών: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10000$).

† Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ως Πολύ Συχνή σε ασθενείς που έλαβαν μοντελουκάστη, έχει αναφερθεί επίσης ως Πολύ Συχνή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε κλινικές μελέτες.

‡ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αναφέρθηκε ως Συχνή σε ασθενείς που έλαβαν μοντελουκάστη, έχει αναφερθεί επίσης ως Συχνή σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε κλινικές μελέτες.

§ Κατηγορία συχνότητας: Σπάνιες

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: 21 32040380/337

Φαξ: 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Σε μελέτες του χρόνιου άσθματος, η μοντελουκάστη έχει χορηγηθεί σε ασθενείς, σε δόσεις μέχρι 200 mg / ημερησίως για 22 εβδομάδες και σε μικρής διάρκειας μελέτες μέχρι 900 mg / ημερησίως σε ασθενείς, για περίπου μια εβδομάδα χωρίς να παρουσιαστούν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του και σε κλινικές μελέτες με μοντελουκάστη. Αυτά περιλαμβάνουν αναφορές σε ενήλικες και παιδιά με μία δόση ίση με 1000 mg. (περίπου 61 mg/kg σε ένα παιδί ηλικίας 42 μηνών).

Τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα που παρατηρήθηκαν συμφωνούν με το προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην πλειονότητα των περιστατικών υπερδοσολογίας.

Συμπτώματα υπερδοσολογίας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται συνήθως ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας της μοντελουκάστης και περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, εμετό, και ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με μοντελουκάστη.

Δεν είναι γνωστό αν η μοντελουκάστη απομακρύνεται με περιτοναϊκή διύλυση ή αιμοδιύλυση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων.

Κωδικός ATC: R03D C03

Μηχανισμός δράσης

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια (LTC₄, LTD₄, LTE₄), είναι ισχυρά εικοσανοειδή που προκαλούν φλεγμονή και απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων

και των ηωσινοφίλων. Αυτοί οι σημαντικοί προ-ασθματικοί μεταβιβαστές συνδέονται με τους κυστεϊνυλικούς υποδοχείς των λευκοτριενίων (CysLT) που βρίσκονται στους ανθρώπινους αεραγωγούς και προκαλούν αντιδράσεις που προέρχονται από αυτούς, συμπεριλαμβανομένων βρογχοσύσπαση, έκκριση βλέννας, αγγειακής διαπερατότητας και συσώρευσης ηωσινοφίλων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η μοντελουκάστη είναι μία από το στόμα χορηγούμενη ενεργός ένωση που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα CysLT₁. Σε κλινικές μελέτες η μοντελουκάστη 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 την μοντελουκάστη. Η θεραπεία με μοντελουκάστη αναστέλλει τόσο την πρώιμη όσο και την όψιμη φάση της βρογχοσύσπασης που προκαλείται από αντιγόνο. Η μοντελουκάστη συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς. Σε μία ξεχωριστή μελέτη, η θεραπεία με η μοντελουκάστη μείωσε σημαντικά τα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς (όπως μετρήθηκαν στα πτύελα). Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς από 2 έως 14 ετών, η μοντελουκάστη, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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

Μελέτες σε ενήλικες επέδειξαν την ικανότητα της μοντελουκάστης να δρα αθροιστικά στην κλινική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (% μεταβολή από την τιμή αναφοράς για εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη συν μοντελουκάστη έναντι βεκλομεθαζόνης, έδειξαν αντίστοιχα για την FEV₁: 5,43 % έναντι 1,04 %, χρήση β-αγωνιστών: -8,70 % έναντι 2,64 %). Συγκρινόμενο με την εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη (200 μg δύο φορές την ημέρα χορηγούμενη με αεροθάλαμο εισπνοών), 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 το μοντελουκάστη 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 μοντελουκάστη 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 στους οποίους χορηγήθηκε μοντελουκάστη επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

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

Σε μία μελέτη 12-μηνών, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 2 έως 5 ετών με ήπιο άσθμα και επεισοδιακές εξάρσεις, η μοντελουκάστη 4 mg μία φορά ημερησίως

μείωσε σημαντικά ($p < 0.001$) την ετήσια συχνότητα των επεισοδίων έξαρσης του άσθματος (EE) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1.60 EE έναντι 2.34 EE, αντίστοιχα), [EE ορίζεται ως ≥ 3 συνεχόμενες ημέρες με ημερήσια συμπτώματα για τα οποία απαιτήθηκε χρήση β-αγωνιστή ή κορτικοστεροειδών (από του στόματος ή εισπνεόμενα) ή εισαγωγή σε νοσοκομείο για το άσθμα]. Η ποσοστιαία μείωση ως προς την ετήσια συχνότητα EE ήταν 31.9 %, με 95 % διάστημα αξιοπιστίας, ΔΕ, μεταξύ 16.9 και 44.1.

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 μηνών έως 5 ετών, οι οποίοι είχαν διαλείπον άσθμα αλλά δεν είχαν επιμένον άσθμα, χορηγήθηκε θεραπεία με μοντελουκάστη για διάστημα 12 μηνών, είτε ως δοσολογικό σχήμα 4 mg χορηγούμενο μια φορά ημερησίως ή ως θεραπευτικά σχήματα 12 ημερών από τα οποία το καθένα ξεκινούσε όταν άρχιζε ένα επεισόδιο με συμπτώματα διαλείποντος άσθματος. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν μοντελουκάστη 4 mg ή εικονικό φάρμακο σχετικά με τον αριθμό των επεισοδίων άσθματος που οδηγούν σε κρίση άσθματος, όπου χαρακτηρίζεται ως επεισόδιο άσθματος αυτό κατά το οποίο απαιτείται είτε χρήση πόρων της υγειονομικής περίθαλψης, όπως μία μη προγραμματισμένη επίσκεψη στο γραφείο του γιατρού, σε χώρο πρώτων βοηθειών, ή σε νοσοκομείο, είτε θεραπεία με κορτικοστεροειδές χορηγούμενο από το στόμα, ενδοφλέβια, ή ενδομυϊκά.

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς, 6 έως 14 ετών η μοντελουκάστη 5 mg εφ'άπαξ ημερησίως, συγκρινόμενο με εικονικό φάρμακο, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV_1 : 8,71 % έναντι 4,1 6% μεταβολή από την τιμή αναφοράς, ΠΜ PEF 27,9 L/min έναντι 17,8 L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και μείωσε τη χορήγηση β-αγωνιστή "κατ'επίκληση" (-11,7 % έναντι +8,2 % μεταβολή από την τιμή αναφοράς).

Σε μία μελέτη 12-μηνών που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης έναντι του εισπνεόμενου φλουτικαζόνης σχετικά με τον έλεγχο του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας από 6 ως 14 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα, η μοντελουκάστη δεν ήταν κατώτερο της φλουτικαζόνης ως προς την αύξηση του ποσοστού των ημερών χωρίς θεραπεία διάσωσης (HXΘΔ) για το άσθμα, το πρωτεύον τελικό σημείο. Κατά μέσο όρο, στη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας 12 μηνών, το ποσοστό των HXΘΔ αυξήθηκε από 61.6 σε 84.0 στην ομάδα με μοντελουκάστη και από 60.9 σε 86.7 στην ομάδα με φλουτικαζόνη. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων, υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS), ως προς την κατά μέσο όρο αύξηση του ποσοστού των ημερών HXΘΔ ήταν στατιστικά σημαντική (-2.8 % με 95 % Διάστημα Εμπιστοσύνης ΔΕ μεταξύ -4.7 και -0.9), αλλά μέσα στα όρια που προκαθορίζονται ώστε να μην υπάρχει κλινικά κατωτερότητα.

Τόσο η μοντελουκάστη όσο και η φλουτικαζόνη βελτίωσαν επίσης τον έλεγχο του άσθματος ως προς τους δευτερεύοντες παράγοντες που αξιολογήθηκαν κατά την περίοδο θεραπείας 12 μηνών:

Ο FEV_1 αυξήθηκε από 1.83 L σε 2.09 L στην ομάδα της μοντελουκάστης και από 1.85 L σε 2.14 L στην ομάδα της φλουτικαζόνης. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS), ως προς την μέση αύξηση του FEV_1 ήταν -0.02 L με 95% ΔΕ μεταξύ 0.06 και 0.02. Η μέση προβλεπόμενη αύξηση του FEV_1 σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς σε εκατοστιαία μεταβολή ήταν 0.6 % στην ομάδα θεραπείας με μοντελουκάστη και 2.7% στην ομάδα θεραπείας με φλουτικαζόνη. Η διαφορά, υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS), ως προς την μέση μεταβολή σε σύγκριση με την τιμή αναφοράς του ποσοστού % του προβλεπόμενου FEV_1 , ήταν σημαντική: -2.2 % με 95 % ΔΕ μεταξύ -3.6 και -0.7. Το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή μειώθηκε από 38.0 σε 15.4 στην ομάδα της μοντελουκάστης, και από 38.5 σε 12.8 στην ομάδα της φλουτικαζόνης. Η διαφορά των μέσων LS τιμών (με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων LS) μεταξύ των ομάδων ως προς το ποσοστό των ημερών με χρήση β-αγωνιστή ήταν σημαντική: 2.7 % με 95 % ΔΕ 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 της μοντελουκάστης και 25.6 στην ομάδα φλουτικαζόνης. Ο λόγος των πιθανοτήτων (με 95 % ΔΕ) είναι ίσος με 1.38 (με 95 % ΔΕ) (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 της μοντελουκάστης και 10.5 % στην ομάδα της φλουτικαζόνης. Η διαφορά των μέσων τιμών LS (με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων LS) μεταξύ των ομάδων ήταν σημαντική: 7.3 % με 95 % ΔΕ μεταξύ 2.9 και 11.7.

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

Σε ευαίσθητους στο ακετυλο-σαλικυλικό στην ασπιρίνη ασθενείς που ελάμβαναν από του στόματος κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με μοντελουκάστη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, είχε αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος (FEV₁ 8,55 % έναντι -1,74 % μεταβολή από την τιμή αναφοράς και μείωση στη συνολική χρήση β-αγωνιστή: -27,78 % έναντι 2,09 % μεταβολή από την τιμή αναφοράς).

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 (Tmax) ύστερα από τη χορήγηση τους σε ενήλικες σε κατάσταση νηστείας. 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 10 mg έγινε χωρίς να δίνεται σημασία στο χρόνο της τροφής.

Για τα μασώμενα δισκία των 5 mg, η C max επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση τους σε ενήλικες σε κατάσταση νηστείας. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 73 %, αλλά μειώνεται στο 63 % ύστερα από τη χορήγηση γεύματος.

Μετά από χορήγηση του μασώμενου δισκίου των 4 mg, σε παιδιατρικούς ασθενείς 2 έως 5 ετών που σε κατάσταση νηστείας η C max επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση τους, Η μέση C max είναι 66 % μεγαλύτερη ενώ η μέση C min είναι μικρότερη από τους ενήλικες που λαμβάνουν δισκίο των 10 mg.

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.

Βιομετασχηματισμός

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.

Το κυτόχρωμα P450 2C8 είναι το κύριο ένζυμο για το μεταβολισμό της μοντελουκάστης. Επιπρόσθετα τα CYP 3A4 και 2C9 μπορεί να έχουν μικρή συμβολή, αν και η ιτρακοναζόλη, ένας αναστολέας του CYP 3A4, έχει αποδειχθεί ότι δεν μεταβάλλει τις φαρμακοκινητικές μεταβλητές της μοντελουκάστης σε υγιή άτομα που λάμβαναν 10 mg μοντελουκάστη ημερησίως. 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.

Αποβολή

Η κάθαρση της μοντελουκάστης από το πλάσμα, κυμαίνεται στα 45 ml/min για υγιείς ενήλικες. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης ραδιοσημασμένης μοντελουκάστη, 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 της απομακρύνονται μέσω της χοληφόρου οδού δεν αναμένεται να είναι απαραίτητη κάποια προσαρμογή στη δοσολογία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. 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 δεδομένα 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 150 mg/kg/ημέρα (>232 φορές τη συστηματική έκθεση που εμφανίζεται με την κλινική δόση). Σε 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 24 φορές. Μια μικρή μείωση στο σωματικό βάρος νεαρών ζώων, παρατηρήθηκε σε μελέτη γονιμότητας σε θηλυκούς αρουραίους με δόση 200 mg/kg/ημέρα (>69 φορές την κλινική συστηματική έκθεση). Σε μελέτες με κουνέλια ένα μεγαλύτερο ποσοστό ατελούς οστεοποίησης, σε σύγκριση με ζώα αναφοράς, παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση >24 φορές από την κλινική συστηματική έκθεση που παρατηρείται με την κλινική δόση. Δεν παρατηρήθηκαν οποιεσδήποτε ανωμαλίες σε αρουραίους.

Η μοντελουκάστη έχει αποδειχθεί ότι διαπερνά τον πλακουντιακό φραγμό και εκκρίνεται στο μητρικό γάλα των ζώων.

Δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι μετά από εφάπαξ από του στόματος χορήγηση της νατριούχου μοντελουκάστης 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 ισοδύναμη 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 φωτοτοξική σε ποντίκια για τις UVA, UVB ή για ορατό φάσμα φωτός σε δόσεις έως 500 mg/kg/ημέρα (περίπου >200 φορές με βάση τη συστηματική έκθεση).

Η μοντελουκάστη δεν ήταν ούτε μεταλλαξιογόνος σε *in vitro* και *in vivo* δοκιμές, ούτε καρκινογόνος σε είδη τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Νατριούχος κροσκαρμελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Ασπαρτάμη (E 951)
Αρώμα κερασιού
Υδρόξυ πρόπυλο κυτταρίνη (E 463)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλλάσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασμένο σε blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium:
Blister σε συσκευασίες των: 7, 14 και 28 δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BENNETT ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
16^ο χλμ. Αθηνών-Λαμίας, 14564, Κηφισιά
Ελλάδα
Τηλ.: 210-6254630
Φαξ: 210-6202305
E-mail: bennett@bennett.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

162544/19/08-01-2020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Ιανουαρίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 08 Ιανουαρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

04/2022