

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SINGULAIR 4 mg κοκκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένας φακελίσκος με κοκκία περιέχει νατριούχο μοντελουκάστη η οποία είναι ισοδύναμη με 4 mg μοντελουκάστη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία.

Λευκά κοκκία

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το SINGULAIR ενδείκνυται για τη θεραπεία του άσθματος σαν συμπληρωματική θεραπεία για τους ασθενείς ηλικίας 6 μηνών 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 “όταν χρειάζεται” παρέχει ανεπαρκή κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Το SINGULAIR μπορεί επίσης να αποτελεί μία εναλλακτική επιλογή θεραπείας έναντι των χαμηλών δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ασθενείς ηλικίας 2 ως 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 SINGULAIR 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

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται σε ένα παιδί κάτω από την επίβλεψη ενηλίκου. Η παιδιατρική δοσολογία για ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών είναι ένας φακελίσκος με κοκκία 4 mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας εντός της συγκεκριμένης ηλικιακής ομάδας. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών με επιμένον άσθμα είναι περιορισμένα. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται μετά από 2 έως 4 εβδομάδες για την ανταπόκριση στη θεραπεία με μοντελουκάστη. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται εάν έχει παρατηρηθεί έλλειψη ανταπόκρισης. Η φαρμακοτεχνική μορφή του SINGULAIR 4 mg κοκκία δεν συνιστάται για ηλικίες μικρότερες των 6 μηνών.

Χορήγηση των κοκκίων SINGULAIR:

Τα κοκκία SINGULAIR μπορεί να χορηγούνται είτε απευθείας στο στόμα, είτε αναμειγμένα με μια κουταλιά μαλακής τροφής θερμοκρασίας ψυγείου ή δωματίου (για παράδειγμα, κρέμα μήλου, παγωτό, καρότα και ρύζι). Ο φακελίσκος δεν πρέπει να ανοιχθεί πριν τη χρήση του. Μετά το άνοιγμα, ολόκληρη η δόση των κοκκίων SINGULAIR πρέπει να χορηγηθεί άμεσα (εντός 15 λεπτών). Εάν τα κοκκία αναμιχθούν με το φαγητό, δεν πρέπει να φυλαχθούν για μελλοντική χρήση. Τα κοκκία Singulair δεν προορίζονται να διαλυθούν σε κάποιο υγρό για να χορηγηθούν. Παρόλα αυτά μπορεί να ληφθούν υγρά μετά τη χορήγηση των κοκκίων. Τα κοκκία SINGULAIR μπορεί να λαμβάνονται ανεξάρτητα από το χρόνο λήψης της τροφής.

Γενικές συστάσεις: Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του SINGULAIR στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη λήψη SINGULAIR 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 ήπιο έως μέτριο βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η δοσολογία είναι η ίδια για άνδρες και γυναίκες ασθενείς.

Το SINGULAIR 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 ηλικίας 2 ως 5 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα θα πρέπει να εξετασθεί 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 τον επανέλεγχο (συνήθως εντός ενός μηνός), θα πρέπει να εξετασθεί η ανάγκη για μία επιπρόσθετη ή διαφορετική αντιφλεγμονώδη θεραπεία βασισόμενη στο σύστημα σταδιακής θεραπευτικής αντιμετώπισης του άσθματος. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά για τον έλεγχο του άσθματος.

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

Σε ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών, ο βρογχόσπασμος προκαλούμενος από άσκηση μπορεί να είναι η επικρατέστερη εκδήλωση του επιμένοντος άσθματος όπου απαιτείται θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται μετά από 2 έως 4 εβδομάδες θεραπείας με μοντελουκάστη. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ικανοποιητική ανταπόκριση, πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο μίας επιπρόσθετης ή διαφορετικής θεραπείας.

Θεραπεία με SINGULAIR σε σχέση με άλλες θεραπείες για το άσθμα.

Εάν η θεραπεία με SINGULAIR χρησιμοποιείται ως θεραπεία που προστίθεται στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, το SINGULAIR δεν πρέπει απότομα να υποκαταστήσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4.)

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg είναι διαθέσιμα για ενήλικες και έφηβους ηλικίας 15 ετών και άνω.

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

Μασώμενα δισκία 4 mg είναι διαθέσιμα ως εναλλακτική φαρμακοτεχνική μορφή για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η διάγνωση του επιμένου ασθματος σε πολύ μικρά παιδιά (ηλικίας 6 μηνών - 2 ετών) πρέπει να γίνεται από ένα παιδίατρο ή πνευμονολόγο.

Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι ώστε να μη χρησιμοποιούν ποτέ μοντελουκάστη από το στόμα για την αντιμετώπιση οξείας κρίσης ασθματος αλλά να έχουν τα συνήθη κατάλληλα φάρμακα διάσωσης άμεσα διαθέσιμα γι' αυτή την περίπτωση. Εάν εμφανισθεί οξεία κρίση ασθματος, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένας εισπνεόμενος βραχείας δράσης β-αγωνιστής. Οι ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν την συμβουλή του γιατρού τους το συντομότερο 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 τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν όταν χορηγείται ταυτόχρονα μοντελουκάστη.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς σε θεραπεία με αντιασθματικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της μοντελουκάστης, είναι δυνατόν να εμφανίσουν συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία μερικές φορές εμφανίζεται με τα κλινικά συμπτώματα αγγειίτιδος συμβατής με το σύνδρομο Churg-Strauss, μία κατάσταση η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Οι περιπτώσεις αυτές συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, έχουν συσχετισθεί 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 μοντελουκάστη δεν μεταβάλλει την ανάγκη των ασθενών με άσθμα ευαίσθητο ως προς την ασπιρίνη να αποφεύγουν τη λήψη ασπιρίνης και άλλων μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων.

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 ασθματος. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων η συνιστώμενη κλινική δόση της μοντελουκάστης δεν έχει κλινικώς σημαντικές επιδράσεις στην φαρμακοκινητική των ακόλουθων φαρμακευτικών προϊόντων: θεοφυλλίνη, πρεδνιζόνη, πρεδνιζολόνη, από του στόματος χορηγούμενα αντισυλληπτικά (αιθινυλο- 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 άτομα 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 φαρμάκου σε φάρμακο που συμπεριλαμβάνει τη μοντελουκάστη και το rosiglitazone (ένα δοκιμαστικό υπόστρωμα αντιπροσωπευτικό για τα φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται πρωταρχικά μέσω του συστήματος CYP 2C8) έδειξαν ότι η μοντελουκάστη δεν αναστέλλει το σύστημα CYP 2C8 *in vivo*. Γι' αυτό, η μοντελουκάστη δεν αναμένεται να αλλάξει σημαντικά το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ. paclitaxel, rosiglitazone, και repaglinide).

Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η μοντελουκάστη είναι ένα υπόστρωμα του CYP 2C8, και σε λιγότερο σημαντικό βαθμό του 2C9 και του 3A4. Σε μία κλινική μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκου σε φάρμακο που συμπεριλαμβάνει η μοντελουκάστη και τη γεμφιβροζίλη (ένας αναστολέας τόσο του CYP 2C8 όσο 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 συγχρησίση με τη γεμφιβροζίλη ή άλλους ισχυρούς αναστολείς του CYP 2C8, αλλά ο γιατρός θα πρέπει να γνωρίζει το ενδεχόμενο αύξησης των ανεπιθύμητων αντιδράσεων.

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

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

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

Περιορισμένα στοιχεία από διαθέσιμες βάσεις δεδομένων σχετικές με την κύηση δεν υποστηρίζουν αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ του SINGULAIR και των δυσμορφιών (π.χ. ελλείψεις άκρων) που έχουν αναφερθεί σπάνια κατά την εμπειρία διεθνώς μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

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

Χρήση κατά την διάρκεια της γαλουχίας

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

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μοντελουκάστη δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά του ασθενούς για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Ωστόσο, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις ορισμένα άτομα ανέφεραν υπνηλία ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10 mg σε 4.000 περίπου ενήλικες και έφηβους ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω
- Τα μασώμενα δισκία 5 mg σε περίπου 1.750 περίπου παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών
- Τα μασώμενα δισκία 4 mg σε 851 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών
- Τα κοκκία 4 mg σε 175 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών.

Η μοντελουκάστη έχει αξιολογηθεί σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με διαλείπον άσθμα ως εξής:

- Τα κοκκία και τα μασώμενα δισκία 4 mg σε 1.038 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 5 ετών

Οι ακόλουθες σχετιζόμενες με το φάρμακο ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών αναφέρθηκαν συχνά ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μοντελουκάστη και με μεγαλύτερη επίπτωση σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο:

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Ενήλικες και Έφηβοι Ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω (δύο μελέτες 12-εβδομάδων, n=795)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών (μία μελέτη 8 εβδομάδων, n=201) (δύο μελέτες διάρκειας 56 εβδομάδων, n=615)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (μία μελέτη 12 εβδομάδων, n=461) (μία μελέτη 48 εβδομάδων n=278)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών (μία μελέτη 6 εβδομάδων, n=175)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία		υπερκινητικότητα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου				άσθμα
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	κοιλιακό άλγος		κοιλιακό άλγος	διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				εκζεματώδης δερματίτιδα, εξάνθημα

Κατηγορία/ Οργανικό Σύστημα	Ενήλικες και Έφηβοι Ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω (δύο μελέτες 12-εβδομάδων, n=795)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών (μία μελέτη 8 εβδομάδων, n=201) (δύο μελέτες διάρκειας 56 εβδομάδων, n=615)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών (μία μελέτη 12 εβδομάδων, n=461) (μία μελέτη 48 εβδομάδων n=278)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών (μία μελέτη 6 εβδομάδων, n=175)
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού 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 6 έως 14 ετών.

Συνολικά, 502 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών έλαβαν θεραπεία με 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 ούτε γι' αυτές τις ομάδες ασθενών.

Το προφίλ ασφάλειας στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών δεν άλλαξε μετά από θεραπεία έως και 3 μήνες.

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και ειδική ορολογία Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Οι Κατηγορίες συχνότητας εκτιμήθηκαν με βάση σχετικές κλινικές μελέτες.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ορολογία Ανεπιθύμητων Ενεργειών	Κατηγορία Συχνότητας*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος †	Πολύ Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	αυξημένη τάση για αιμορραγία	Σπάνιες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας	Όχι Συχνές
	ηπατική ηωσινοφιλική διήθηση	Πολύ Σπάνιες
Ψυχιατρικές διαταραχές	μη φυσιολογικά όνειρα συμπεριλαμβανομένων των εφιαλτών, αϋπνία, υπνοβασία, άγχος, διέγερση συμπεριλαμβανομένης της επιθετικής συμπεριφοράς ή εχθρότητας, κατάθλιψη, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα (συμπεριλαμβανομένων ευερεθιστότητας, ανησυχίας, τρόμου [§])	Όχι Συχνές
	διαταραχή της προσοχής, επηρεασμένη μνήμη	Σπάνιες
	ψευδαισθήσεις, αποπροσανατολισμός, αυτοκτονική σκέψη και αυτοκτονική συμπεριφορά (αυτοκτονικός ιδεασμός)	Πολύ Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	ζάλη, υπνηλία, 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) (βλέπε παράγραφο 4.4)	Πολύ Σπάνιες
	πνευμονική ηωσινοφιλία	Πολύ Σπάνιες
Διαταραχές του γαστρεντερικού	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 της χολοστατικής, ηπατοκυτταρικής και μικτού τύπου 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, του συνδετικού ιστού και των οστών	αρθραλγία, μυαλγία συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών	Όχι Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία ‡	Συχνές
	εξασθένηση/κόπωση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα	Όχι Συχνές
<p>*Κατηγορία Συχνότητας: Ορίζεται για κάθε Όρο Ανεπιθύμητης Ενέργειας από την επίπτωση που αναφέρεται 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 $< 1/1.000$), Πολύ Σπάνιες ($< 1/10.000$).</p> <p>† Αυτή η Ανεπιθύμητη Ενέργεια, η οποία αναφέρεται ως Πολύ Συχνή στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μοντελουκάστη, έχει αναφερθεί επίσης ως Πολύ Συχνή σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες.</p> <p>‡ Αυτή η Ανεπιθύμητη Ενέργεια, η οποία αναφέρεται ως Συχνή στους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν μοντελουκάστη, έχει αναφερθεί επίσης ως Συχνή σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο στις κλινικές μελέτες.</p> <p>§ Κατηγορία Συχνότητας: Σπάνιες</p>		

4.9 Υπερδοσολογία

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

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας με τη χρήση του φαρμάκου μετά την κυκλοφορία του και σε κλινικές μελέτες με μοντελουκάστη. Αυτά περιλαμβάνουν αναφορές σε ενήλικες και παιδιά με μία δόση ίση με 1.000 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. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας της μοντελουκάστης και περιλάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, εμετό, και ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα.

Δεν είναι γνωστό αν η μοντελουκάστη απομακρύνεται με περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : Ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων
Κωδικός ATC: R03D C03

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 βρογχόσπασμου, έκκρισης βλέννας, αγγειακής διαπερατότητας και συσπώρευσης ηωσινοφίλων.

Η μοντελουκάστη είναι μία από του στόματος χορηγούμενη ενεργός ένωση που συνδέεται με υψηλή συγγένεια και εκλεκτικότητα με τον υποδοχέα CysLT₁. Σε κλινικές μελέτες, η μοντελουκάστη αναστέλλει σε χαμηλές δόσεις έως 5 mg 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 μοντελουκάστη μείωσε σημαντικά τα ηωσινόφιλα στους αεραγωγούς (όπως μετρήθηκαν στα πτύελα). Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 14 ετών, η μοντελουκάστη, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, μείωσε την περιφερική συγκέντρωση ηωσινοφίλων στο αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Σε μελέτες με ενήλικες, η μοντελουκάστη 10 mg εφάπαξ ημερησίως, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, 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 3,3 L/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 εικονικό φάρμακο.

Μελέτες σε ενήλικες επέδειξαν την ικανότητα της μοντελουκάστης να δρα αθροιστικά στην κλινική επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για εισπνεόμενη βεκλομεθαζόνη συν μοντελουκάστη έναντι βεκλομεθαζόνης, έδειξαν αντίστοιχα για την 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 δοσιμετρική συσκευή), η μοντελουκάστη επέδειξε μια πιο γρήγορη αρχική ανταπόκριση, παρόλο που κατά τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων, η βεκλομεθαζόνη παρείχε μια μεγαλύτερη μέση θεραπευτική επίδραση (% μεταβολή από το αρχικό στάδιο για την 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 που τους χορηγήθηκε μοντελουκάστη επέτυχαν την ίδια ανταπόκριση).

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών, η μοντελουκάστη 5mg εφάπαξ ημερησίως, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁: 8,71 % έναντι 4,16 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο, ΠΜ PEF_R 27,9 L/min έναντι 17,8 L/min μεταβολή από το αρχικό στάδιο) και μείωσε τη χορήγηση β-αγωνιστή “όταν χρειάζεται” (-11,7 % έναντι +8,2 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

Σε μία μελέτη 12 μηνών που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης έναντι του εισπνεόμενου fluticasone σχετικά με τον έλεγχο του άσθματος σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ως 14 ετών με ήπιο επιμένον άσθμα, η μοντελουκάστη δεν ήταν κατώτερο του fluticasone ως προς την αύξηση του ποσοστού των ημερών χωρίς θεραπεία διάσωσης (HXΘΔ) για το άσθμα, τον πρωταρχικό στόχο. Κατά μέσο όρο, στη διάρκεια μίας περιόδου θεραπείας 12 μηνών, το ποσοστό των HXΘΔ για το άσθμα αυξήθηκε από 61,6 σε 84,0 στην ομάδα με μοντελουκάστη και από 60,9 σε 86,7 στην ομάδα με fluticasone. 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 για το άσθμα ήταν στατιστικά σημαντική (-2,8 με 95 % ΔΑ μεταξύ -4,7 και -0,9), αλλά μέσα στα όρια που προκαθορίζονται ώστε να μην υπάρχει κλινικά κατώτερότητα.

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

Το FEV₁ αυξήθηκε από 1,83 L σε 2,09 L στην ομάδα της μοντελουκάστης και από 1,85 L σε 2,14 L στην ομάδα του fluticasone. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων υπολογισμένη με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων (LS), ως προς την μέση αύξηση του FEV₁ ήταν -0,02 L με 95 % ΔΑ μεταξύ -0,06 και 0,02. Η μέση προβλεπόμενη αύξηση του FEV₁ σε σύγκριση με την αρχική τιμή σε εκατοστιαία μεταβολή % ήταν 0,6 % στην ομάδα θεραπείας με μοντελουκάστη και 2,7 % στην ομάδα θεραπείας με fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών LS (με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων LS) ως προς την μεταβολή σε σύγκριση με την αρχική τιμή του ποσοστού % του προβλεπόμενου FEV₁, ήταν σημαντική: -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 της μοντελουκάστης, και από 38,5 % σε 12,8 % στην ομάδα του fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών LS (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 % 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 της μοντελουκάστης και 25,6 % στην ομάδα του fluticasone. Ο λόγος των πιθανοτήτων (με 95 % ΔΑ) ήταν σημαντικός και ίσος με 1,38 (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 του fluticasone. Η διαφορά των μέσων τιμών LS (με βάση τις ευθείες ελαχίστων τετραγώνων LS) μεταξύ των ομάδων ήταν σημαντική: 7,3 % με 95 % ΔΑ μεταξύ 2,9 και 11,7.

Σε μία μελέτη 12 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών, η μοντελουκάστη 4 mg εφάπαξ 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 τη χορήγηση β-αγωνιστή “όταν χρειάζεται” και την θεραπεία διαφυγής κρίσεως με κορτικοστεροειδή κατά την επιδείνωση του άσθματος, συγκρινόμενο με το εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς που ελάμβαναν μοντελουκάστη είχαν σημαντικά περισσότερες ημέρες χωρίς άσθμα από ότι αυτοί 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 2 έως 5 ετών με ήπιο άσθμα και επεισοδιακές εξάρσεις, η μοντελουκάστη 4 mg μία φορά ημερησίως μείωσε σημαντικά ($p \leq 0,001$) 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 κορτικοστεροειδή (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% ΔΑ μεταξύ 16,9 και 44,1.

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 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 μία 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, που χαρακτηρίζεται ως επεισόδιο άσθματος κατά το οποίο απαιτείται περίθαλψη από ιατρικό προσωπικό, 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.

Η αποτελεσματικότητα της μοντελουκάστης σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών υποστηρίζεται με αναγωγή (extrapolation) των δεδομένων ασφάλειας από ασθενείς με άσθμα ηλικίας 2 ετών και άνω, και βασίζεται σε παρόμοια φαρμακοκινητικά δεδομένα, καθώς και στο γεγονός ότι η πορεία της ασθένειας, η παθοφυσιολογία και η δράση του φαρμάκου είναι ουσιαστικά παρόμοια ανάμεσα σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Σημαντική μείωση του βρογχόσπασμου που προκαλείται από άσκηση (EIB) έδειξε μία μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες (μέγιστη πτώση στη FEV_1 22,33 % για τη μοντελουκάστη έναντι 32,40 % για το εικονικό φάρμακο, χρόνος επαναφοράς εντός του 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV_1 44,22 min έναντι 60,64 min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια της μελέτης 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση του EIB αποδείχτηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών (μέγιστη πτώση στην FEV_1 18,27 % έναντι 26,11 %, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV_1 17,76 min έναντι 27,98 min). 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 μοντελουκάστη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, είχε αποτέλεσμα τη σημαντική βελτίωση στον έλεγχο του άσθματος (FEV_1 8,55 % έναντι -1,74 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο και μείωση στη συνολική χρήση β-αγωνιστή -27,78 % έναντι 2,09 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση: Η μοντελουκάστη απορροφάται γρήγορα ύστερα από χορήγηση από το στόμα. Για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) επιτυγχάνεται 3 ώρες (T_{max}) ύστερα από τη χορήγησή τους σε ενήλικες που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση είναι 64%. Η βιοδιαθεσιμότητα μετά από του στόματος χορήγηση και η C_{max} δεν επηρεάζονται από ένα συνηθισμένο γεύμα. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα αποδείχθηκαν σε κλινικές μελέτες όπου η χορήγηση επικαλυμμένων με λεπτό 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 που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Η μέση βιοδιαθεσιμότητα μετά την από του στόματος χορήγηση είναι 73 % και μειώνεται στο 63 % ύστερα από τη χορήγηση συνηθισμένου γεύματος.

Μετά από χορήγηση του μασώμενου δισκίου των 4 mg, σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών, η C_{max} επιτυγχάνεται σε 2 ώρες μετά από τη χορήγηση. Η μέση C_{max} είναι 66% υψηλότερη ενώ η μέση C_{min} είναι μικρότερη από ότι στους ενήλικες που λαμβάνουν δισκία των 10 mg.

Η φαρμακοτεχνική μορφή των κοκκίων 4 mg είναι βιοϊσοδύναμη με το μασώμενο δισκίο 4 mg όταν χορηγήθηκε σε ενήλικες ασθενείς που δεν τους έχει χορηγηθεί τροφή. Στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 2 ετών, η C_{max} επιτυγχάνεται 2 ώρες μετά από την χορήγηση της φαρμακοτεχνικής μορφής των κοκκίων 4 mg. Η C_{max} είναι σχεδόν διπλάσια από αυτήν των ενηλίκων που έλαβαν το δισκίο των 10 mg. Η συγχορήγηση των κοκκίων με κρέμα μήλου ή με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της μοντελουκάστης όπως καθορίζεται από την AUC (1.225,7 vs 1.223,1 ng.hr/ml με ή χωρίς κρέμα μήλου, αντίστοιχα, και 1.191,8 vs 1.148,5 ng.hr/ml με η χωρίς συνηθισμένο γεύμα υψηλών λιπαρών, αντίστοιχα).

Κατανομή: Η μοντελουκάστη συνδέεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 99 % με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Ο όγκος κατανομής της μοντελουκάστης 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 *in vitro* αποτελέσματα σε μικροσώματα του ανθρώπινου ήπατος. Η συνεισφορά των μεταβολιτών στη θεραπευτική επίδραση της μοντελουκάστης είναι ελάχιστη.

Αποβολή: Η κάθαρση της μοντελουκάστης από το πλάσμα είναι κατά μέσο όρο 45 ml/min σε υγιείς ενήλικες. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης ραδιοσημασμένης μοντελουκάστης, 86% της ραδιενέργειας ανακτήθηκε σε συλλογές κοπράνων διάρκειας 5

ημερών και ποσοστό < 0,2% ανακτήθηκε στα ούρα. Σε συνδυασμό με εκτιμήσεις της βιοδιαθεσιμότητας της μοντελουκάστης που χορηγείται από το στόμα, φαίνεται ότι η μοντελουκάστη και οι μεταβολίτες της 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 δυσλειτουργία 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 10 mg εφάπαξ ημερησίως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε ζώα, παρατηρήθηκαν ελάχιστες βιοχημικές μεταβολές στον ορό της ALT, της γλυκόζης, του φώσφορου και των τριγλυκεριδίων που ήταν παροδικής φύσεως. Τα σημεία τοξικότητας στα ζώα, εκδηλώθηκαν με αυξημένη έκκριση σιέλου, γαστρεντερικές διαταραχές, μαλακά κόπρανα (διάρροια) 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 κλινικές μελέτες με πειραματόζωα, η μοντελουκάστη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα ή την αναπαραγωγική ικανότητα για συστηματική έκθεση που ξεπερνά την κλινική συστηματική έκθεση περισσότερο από 24 φορές. Μια μικρή μείωση στο σωματικό βάρος των 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 5.000 mg/kg στα ποντίκια και στους αρουραίους (15.000 mg/m² και 30.000 mg/m² στα ποντίκια και στους αρουραίους, αντίστοιχα), οι μέγιστες δόσεις που δοκιμάστηκαν. Αυτή η δόση είναι ισοδύναμη με 25.000 φορές την συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ανθρώπους (με βάση το βάρος των 50 kg για ενήλικα ασθενή).

Η μοντελουκάστη προσδιορίστηκε ότι δεν είναι φωτοτοξική σε ποντικούς για τις UVA, UVB ή για το 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
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη (E 463)
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μην φυλάσσεται πάνω από 25°C. Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως και την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασμένο σε φακελίσκο από πολυαιθυλένιο/αλουμίνιο/πολυεστέρα σε:
Κουτιά των: 7, 20, 28 και 30 φακελίσκων
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

BIANEE A.E.
18° ΧΛΜ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας
146 71 Ν. Ερυθραία
Τηλ. 210-8009111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

14828/08/26-1-2009

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας: 11-4-2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30-11-2015