

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

THORDEL® 10mg film-coated tablets

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

THORDEL® 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο μοντελουκάστη, η οποία είναι ισοδύναμη με 10 mg μοντελουκάστη.

Έκδοχα με γνωστή δράση: Αυτό το φάρμακο περιέχει 89,3 mg λακτόζη μονοϋδρική σε κάθε δισκίο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία THORDEL® 10mg είναι ροζ μπεζ, στρογγυλά, αμφίκυρτου σχήματος.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το THORDEL® ενδείκνυται για τη θεραπεία του άσθματος σαν συμπληρωματική θεραπεία για τους ασθενείς με ήπιο έως μέτριο επιμένον άσθμα οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και στους οποίους η χρήση β-αγωνιστών βραχείας δράσης “όταν χρειάζεται” παρέχει ανεπαρκή κλινικό έλεγχο του άσθματος. Σ’ αυτούς τους ασθματικούς ασθενείς, στους οποίους το THORDEL® ενδείκνυται στο άσθμα, το THORDEL® μπορεί να παρέχει επίσης ανακούφιση των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας.

Το THORDEL® επίσης ενδείκνυται για την προφύλαξη από άσθμα στο οποίο ο επικρατέστερος παράγοντας είναι βρογχόσπασμος προκαλούμενος από άσκηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση για ενήλικες και έφηβους ηλικίας 15 ετών και άνω με άσθμα, ή με άσθμα και συνυπάρχουσα εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα είναι ένα δισκίο 10mg ημερησίως που λαμβάνεται το βράδυ.

Γενικές συστάσεις

Το θεραπευτικό αποτέλεσμα του THORDEL® στον έλεγχο των παραμέτρων του άσθματος, εμφανίζεται εντός μίας ημέρας. Το THORDEL® μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

Πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να συνεχίζουν τη λήψη του THORDEL® ακόμη και αν το άσθμα τους είναι υπό έλεγχο καθώς και στις περιόδους έξαρσής του. Το THORDEL® δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα προϊόντα που περιέχουν την ίδια δραστική, την μοντελουκάστη.

Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δοσολογίας για τους ηλικιωμένους ή για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή ασθενείς με ήπιου έως μέτριου βαθμού ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Η δοσολογία είναι η ίδια για άνδρες και γυναίκες ασθενείς.

Θεραπεία με THORDEL® σε σχέση με άλλη αγωγή για το άσθμα

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

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή: Η θεραπεία με THORDEL® μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς, όταν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή και οι βραχείας διάρκειας δράσης β-αγωνιστές “όταν χρειάζεται” παρέχουν ανεπαρκή κλινικό έλεγχο. Το THORDEL® δεν πρέπει να υποκαταστήσει απότομα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Να μην χορηγείται το THORDEL® 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του THORDEL® 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 15 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

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

4mg μασώμενα δισκία είναι διαθέσιμα για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 5 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη 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 χορηγούμενη από το στόμα για την αντιμετώπιση οξείας κρίσης άσθματος αλλά να έχουν άμεσα διαθέσιμα τα συνήθη κατάλληλα φάρμακα διάσωσης γι' αυτή την περίπτωση. Εάν εμφανισθεί οξεία κρίση άσθματος, ένας εισπνεόμενος βραχείας δράσης β-αγωνιστής θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί. Οι ασθενείς πρέπει να αναζητήσουν την συμβουλή του γιατρού τους το συντομότερο δυνατόν, εάν χρειασθούν περισσότερες από ότι συνήθως 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 μπορεί να εμφανίσουν συστηματική ηωσινοφιλία, η οποία μερικές φορές εμφανίζεται με τα κλινικά συμπτώματα αγγειίτιδας συμβατής με το σύνδρομο Churg-Strauss, μία κατάσταση η οποία συνήθως αντιμετωπίζεται με τη συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών. Οι περιπτώσεις αυτές έχουν συσχετισθεί μερικές φορές με την 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 γιατροί πρέπει να είναι σε εγρήγορση για την περίπτωση εμφάνισης ηωσινοφιλίας, εξανθήματος λόγω αγγειίτιδας, επιδείνωσης των πνευμονικών συμπτωμάτων, καρδιακών επιπλοκών και/ή της εμφάνισης νευροπάθειας στους ασθενείς αυτούς. Οι ασθενείς που εμφανίζουν 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 αντι-φλεγμονωδών φαρμάκων.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η μοντελουκάστη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με άλλες θεραπείες που χρησιμοποιούνται συνήθως για την προφύλαξη και τη θεραπεία του χρόνιου άσθματος. Σε μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων η συνιστώμενη κλινική δόση της μοντελουκάστης δεν έχει 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 άτομα που έπαιρναν ταυτόχρονα φαινοβαρβιτάλη. Επειδή η μοντελουκάστη μεταβολίζεται από το CYP 3A4, 2C8 και 2C9, απαιτείται προσοχή ειδικά στα παιδιά, όταν η μοντελουκάστη συγχωρηγείται με επαγωγείς του CYP 3A4, 2C8 και 2C9, όπως η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη και η 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 μοντελουκάστη και rosiglitazone (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 σημαντικά το μεταβολισμό των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται μέσω αυτού του ενζύμου (π.χ. πακλιταξέλη, ροσιγλιταζόνη και ρεπαγλινίδη).

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-φαρμάκου στην οποία εμπλέκονται η μοντελουκάστη και η 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 συγχωρήγηση 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 συγχωρήγηση 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.

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

Το **THORDEL**[®] μπορεί να χορηγηθεί κατά τη 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). Είναι άγνωστο εάν η μοντελουκάστη/μεταβολίτες εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

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

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η μοντελουκάστη δεν έχει καμία ή έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Ωστόσο, ορισμένα άτομα ανέφεραν υπνηλία ή ζάλη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η μοντελουκάστη έχει αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες ως εξής:

- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10mg σε 4.000 περίπου ενήλικες και εφήβους ασθματικούς ασθενείς, ηλικίας 15 ετών και άνω.
- Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 10mg σε 400 περίπου ενήλικες και εφήβους ασθματικούς ασθενείς, με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα ηλικίας 15 ετών και άνω.
- Τα μασώμενα δισκία 5mg σε 1.750 περίπου παιδιατρικούς ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών.

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

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ενήλικες και Έφηβοι Ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω (δύο μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων, n=795)	Παιδιατρικοί Ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών (μία μελέτη 8 εβδομάδων, n=201) (δύο μελέτες 56 εβδομάδων n= 615)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	κεφαλαλγία
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	κοιλιακό άλγος	

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

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα ανά Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα και ειδικές Ανεπιθύμητες Ενέργειες. Οι Κατηγορίες Συχνότητας εκτιμήθηκαν με βάση σχετικές κλινικές μελέτες.

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Κατηγορία Συχνότητας*
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη 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 και του συνδετικού ιστού	αρθραλγία, μυαλγία συμπεριλαμβανομένων των μυϊκών κραμπών	Όχι Συχνές
	πυρεξία ‡	Συχνές

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	Κατηγορία Συχνότητας*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	εξασθένιση/κόπωση, αίσθημα κακουχίας, οίδημα	Όχι Συχνές

*Κατηγορία Συχνότητας: Ορίζεται για κάθε Ανεπιθύμητη Ενέργεια 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 ($< 1/10.000$).

† 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.

‡ 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.

§ 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

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

Έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας υπερδοσολογίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και σε κλινικές μελέτες με μοντελουκάστη. Αυτά περιλαμβάνουν αναφορές σε ενήλικες και παιδιά με μία δόση ίση με 1.000mg. (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 εμφανίστηκαν ήταν σύμφωνες με το προφίλ ασφάλειας της μοντελουκάστης και περιελάμβαναν κοιλιακό άλγος, υπνηλία, δίψα, κεφαλαλγία, έμετο και ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα.

Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχουν διαθέσιμες ειδικές πληροφορίες σχετικά με την θεραπεία υπερδοσολογίας με την μοντελουκάστη. Δεν είναι γνωστό εάν η μοντελουκάστη απομακρύνεται με περιτοναϊκή διύλιση ή αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστής υποδοχέων λευκοτριενίων.

Κωδικός ATC : R03D C03

Μηχανισμός δράσης

Τα κυστεϊνυλικά λευκοτριένια (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), είναι ισχυρά εικοσανοειδή που προκαλούν φλεγμονή και απελευθερώνονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων. Αυτοί οι σημαντικοί προ-ασθματικοί μεταβιβαστές συνδέονται με τους κυστεϊνυλικούς (CysLT) υποδοχείς 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 ηωσινοφίλων και ορισμένων μυελοειδών αρχέγονων κυττάρων). Οι υποδοχείς CysLT έχουν συσχετισθεί με την παθοφυσιολογία του άσθματος και της αλλεργικής ρινίτιδας. Στο άσθμα οι επιδράσεις μεσολάβησης των λευκοτριενίων συμπεριλαμβάνουν βρογχοσπασμό, έκκριση βλέννας, αγγειακή διαπερατότητα και συσσώρευση ηωσινοφίλων. Στην αλλεργική ρινίτιδα, οι υποδοχείς CysLT απελευθερώνονται από τον ρινικό βλεννογόνο μετά την έκθεση στο αλλεργιογόνο κατά την διάρκεια αντιδράσεων της πρώιμης και της όψιμης φάσης και σχετίζονται με τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας. Ενδορρινικός ερεθισμός των υποδοχέων CysLT έδειξε ότι αυξάνει την αντίσταση των ρινικών αεραγωγών και των συμπτωμάτων της ρινικής απόφραξης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

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) και στο περιφερικό αίμα, ενώ βελτίωσε τον κλινικό έλεγχο του άσθματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

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 άσθματος 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%). Συγκρινόμενη 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%). Παρόλα αυτά συγκρινόμενη 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).

Έχει διεξαχθεί μία κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της μοντελουκάστης στη θεραπεία των συμπτωμάτων της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας σε ενήλικες και έφηβους ασθματικούς ασθενείς ηλικίας 15 ετών και άνω που είχαν συνυπάρχουσα εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα. Σ' αυτή τη μελέτη, τα δισκία μοντελουκάστης 10 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του ημερήσιου βαθμού των Συμπτωμάτων της Ρινίτιδας, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. 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, φταρνισμάτων, ρινικού κνησμού) και του βαθμού των Ρινικών Συμπτωμάτων κατά την διάρκεια της νύχτας (μέσος όρος ρινικής συμφόρησης κατά την αφύπνιση, δυσκολία 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 εικονικό φάρμακο. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας στο άσθμα δεν ήταν πρωταρχικός στόχος στη μελέτη αυτή.

Σε μία μελέτη 8 εβδομάδων σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 14 ετών η μοντελουκάστη 5 mg εφάπαξ ημερησίως, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, βελτίωσε σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁: 8,71 % έναντι 4,16 % μεταβολή από το αρχικό στάδιο, ΠΜ PEF 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).

Σημαντική μείωση στη βρογχοσύσπαση που προκαλείται από άσκηση (EIB) καταδείχθηκε σε μια μελέτη 12 εβδομάδων σε ενήλικες (μέγιστη πτώση στη FEV₁ 22,33 % για την μοντελουκάστη έναντι 32,40 % για το εικονικό φάρμακο, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV₁ 44,22 min έναντι 60,64 min). Αυτή η επίδραση ήταν σταθερή σε όλη τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της μελέτης. Η μείωση στην EIB αποδείχθηκε επίσης σε μια μελέτη βραχείας διάρκειας σε παιδιατρικούς ασθενείς (μέγιστη πτώση στην FEV₁ 18,27 % έναντι 26,11 %, χρόνος επαναφοράς εντός 5 % από τις αρχικές τιμές της FEV₁ 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 χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, η θεραπεία με μοντελουκάστη συγκρινόμενη με το εικονικό φάρμακο, είχε ως αποτέλεσμα την 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

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.

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 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

Πυρήνας:

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη,
Μονοϋδρική λακτόζη
Νατριούχος καρμελλόζη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη:

Opadry AMB TAN 80W27179
Πολυβινυλαλκοόλη
Τάλκη κεκαθαρμένο
Διοξείδιο τιτανίου (E 171),
Ερυθρό, μαύρο και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Λεκιθίνη
Κόμμι ξανθάνης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία άνω των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευάζεται σε κυψέλη (blister) σε συσκευασίες των 14 και 28 δισκίων.

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

TARGET PHARMA MON/ΠΗ ΕΠΕ

Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα

Τηλ.: 210 52 24 830, Φαξ: 210 52 24 838

E-mail info@targetpharma.gr, www.targetpharma.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

23794/04-03-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης άδειας:

Ημερομηνία ανανέωσης άδειας: 12-07-2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23794/04-03-2019