

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

AIRCOMB 5mg/10 mg филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Активна супстанција:

Деслоратадин 5 mg

Монтелукаст 10 mg (еквивалентно на 10.40 mg монтелукаст натриум)

Експципиенси:

Лецитин [соја (E322)] 0.175 mg

За комплетна листа на експципиенси, видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Розеви, издолжени, биконвексни, филм-обложени, двослојни таблети.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

AIRCOMB е индициран за терапија на:

-алергиски ринитис

-астма (како дополнителна терапија кај пациенти со блага до умерена перзистентна астма која е неадекватно контролирана со инхалирачки кортикостероиди и кај кои земањето „по потреба“ на бета агонисти со кратко дејство, не обезбедува контрола на астмата. AIRCOMB исто така ги олеснува и симптомите кај лицата со астма асоцирана со сезонски алергиски ринитис)

-профилактика на астма каде доминантна компонента е бронхоконстрикција индуцирана со вежбање.

4.2. Дозирање и начин на примена

Дозирање

Препорачаната доза е една таблета дневно (една таблета содржи: 5 mg деслоратадин и 10 mg монтелукаст), кај возрасни и адолесценти над 15 години, со астма или истовремено со сезонски алергиски ринитис.

Лицата кои земаат одделно таблети што содржат деслоратадин и таблети што содржат монтелукаст, може да преминат на фиксната комбинација AIRCOMB, која ги содржи истите дози како поединечните компоненти.

Интермитентен алергиски ринитис (присуство на симптоми помалку од 4 дена неделно или помалку од 4 недели) треба да се управува во согласност со проценката на историјата на болеста на пациентот. Терапијата може да се прекине откако симптомите ќе престанат и истата може да се започне повторно кога симптомите повторно се појавуваат.

Кај *постојан алергиски ринитис* (присуство на симптоми 4 дена или повеќе неделно и повеќе од 4 недели), може да се предложи континуирана терапија на пациентите за време на периодите на изложеност на алергени.

Терапевтскиот ефект на AIRCOMB за алергиски ринитис и алергиска астма започнува за еден ден.

Пациентите треба да се советуваат да продолжат да земаат AIRCOMB дури и ако нивната астма е под контрола, како и за време на периоди на влошување на астмата.



Таблетите кои содржат монтелукаст 10 mg не треба да се употребуваат истовремено со други лекови кои ја содржат истата активна состојка-монтелукаст.

Монтелукаст: не се потребни прилагодувања на дозата кај постари лица, кај пациенти со бубрежна инсуфициенција или блага до умерена хепатална инсуфициенција. Не постојат податоци за пациенти со тешка хепатална инсуфициенција. Дозата е еднаква и кај машки и кај женски пациенти.

Педијатриска популација

Поради содржината на монтелукаст, AIRCOMB не треба да се дава кај деца помали од 15 години. Безбедноста и ефикасноста на монтелукаст кај оваа возрасна популација не се потврдени.

Терапија со AIRCOMB во релација со други терапии против астма

AIRCOMB може да се додаде на веќе постоечката антиастматична терапија.

Инхалирачки кортикостероиди:

Терапијата со AIRCOMB филм-обложени таблети може да се примени како дополнителна терапија кај пациентите кога инхалирачките кортикостероиди плус бета блокатори со кратко дејство кои се земаат „по потреба“ не даваат адекватна клиничка контрола врз симптомите.

AIRCOMB таблетите не треба да бидат нагла замена за инхалирачки кортикостероиди (видете дел 4.4).

Начин на администрација

AIRCOMB е наменет за перорална администрација. Се препорачува таблетата да се земе навечер, со одредена количина на вода. Таблетета може да се земе со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност кон активните супстанции, кон лоратадин или некој од ексципиентите наброени во дел 6.1.

AIRCOMB содржи лецитин [соја (E322)]. Лицата кои се алергични на кикиритки или на соја не треба да го земаат овој лек.

4.4 Предупредувања и специјални мерки на претпазливост

Безбедноста и ефикасноста на лекот не се докажани кај деца на возраст под 15 години.

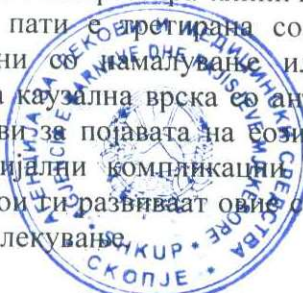
Монтелукаст: пациентите треба да се советуваат никогаш да не го применуваат AIRCOMB во терапија на акутни астматични напади и секогаш да ја имаат достапна соодветната терапија за такви ситуации.

При појава на акутен напад, треба да се инхалираат бета агонисти со кратко дејство. Пациентите треба да побараат совет од лекарот што е можно побрзо ако им се потребни повеќе инхалации од вообичаеното од бета агонистите со кратко дејство.

AIRCOMB не треба да биде нагла замена за инхалирачки или за орални кортикостероиди.

Не постојат податоци кои укажуваат дека оралните кортикостероиди може да се намалат кога се дава истовремено лек што содржи монтелукаст.

Во ретки случаи, кај пациентите кои примаат антиастматици, вклучително и монтелукаст, може да се јави системска еозинофилија, која понекогаш се манифестира клинички како васкулитис сличен на Churg-Strauss синдромот, состојба која често пати е претпазливост со системска кортикостероидна терапија. Овие случаи понекогаш се поврзани со намалување или повлекување на оралната кортикостероидна терапија. Иако не е утврдена каузална врска со антагонизам на леукотриенските рецептори, лекарите треба да бидат претпазливи за појавата на еозинофилија, васкулитисен исип, влошување на пулмоналните симптоми, кардијални компликации и / или невропатија, кои се појавуваат кај нивните пациенти. Пациентите кои ги развиваат овие симптоми треба повторно да се проценат и да се евалуираат нивните режими на лекување.



Третманот со монтелукаст не ја менува потребата кај пациентите со астма сензитивна на аспирин да избегнуваат земање на аспирин и на други нестероидни антиинфламаторни лекови.

Пријавени се невропсихијатриски настани кај возрасни, адолесценти и деца кои земаат лек кој во себе содржи монтелукаст (видете дел 4.8). Пациентите и лекарите треба да бидат претпазливи за појавата на невропсихијатриски настани. Пациентите или оние кои се грижат за нив, треба да го известат лекарот ако дојде до вакви промени. Лекарот треба внимателно да го евалуира односот ризик / корист од примањето на монтелукаст, доколку дојде до појава на вакви настани.

Деслоратадин: Во ретки случаи на тешка бубрежна инсуфициенција деслоратадин треба да се користи со претпазливост (видете дел 5.2).

Деслоратадин треба да се администрира со внимание кај пациенти со медицинска или фамилијарна историја на напади, особено мали деца (видете дел 4.8), кои се повеќе подложни за развој на напади при примање на деслоратадин. Лекарот може да размисли за прекинување на терапијата која содржи деслоратадин кај пациенти кои доживеале напад за време на терапија со овој лек.

4.5 Интеракции со други медицински производи, и други форми на интеракции

Монтелукаст може да се администрира со друга терапија која рутински се применува во профилакса и во хронична терапија на астма. Во интеракциски студии со други лекови, препорачаната доза не покажала клинички значајни ефекти врз фармакокинетиката на следниве лекови: теофилин, преднизон, преднизолон, орални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Површината под кривата на плазматска концентрација (AUC) за монтелукаст била намалена за околу 40% кај лица со коадминистрација на фенобарбитал. Бидејќи монтелукаст е метаболизиран преку ензимите CYP 3A4, 2C8 и 2C9, потребно е внимание, особено кај децата кога монтелукаст се коадминистрира со индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9, како фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro студиите покажале дека монтелукастот е потентен инхибитор на CYP 2C8. Како и да е, податоците од клиничка интеракција помеѓу два лека изведени помеѓу монтелукаст и росиглитазон (со примена на супстрат од лек кој се метаболизира примарно преку CYP 2C8) покажале дека монтелукаст не го инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затоа, не се очекува монтелукаст значително да го промени метаболизмот на лековите метаболизирани од овој ензим (пр. паклитаксел, росиглитазон и репаглинид).

In vitro студиите покажале дека монтелукаст е супстрат на CYP 2C8 и во помала мера, на 2C9 и на 3A4. Во студија за клиничка интеракција помеѓу два лека - монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на обата CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил ја зголемил системската експозиција на монтелукаст за 4.4 пати. Не е потребно рутинско прилагодување на дозата на монтелукаст при истовремена администрација со гемфиброзил или други потентни инхибитори на CYP 2C8, но лекарот треба да биде свесен за потенцијалот за зголемување на несаканите реакции.

Врз основа на *in vitro* податоци, не се очекуваат клинички важни интеракции со помалку потентни инхибитори на CYP 2C8 (на пример, триметоприм). Истовремена администрација на монтелукаст со итраконазол - силен инхибитор на CYP 3A4, резултирало со незначително зголемување на системската изложеност на монтелукаст.

Не се забележани клинички релевантни интеракции во клиничките испитувања со деслоратадин каде се коадминистрирале еритромицин или кетоназол (видете дел 5.1).

Педијатриска популација

Студии за интеракција за деслоратадин се вршени само кај возрасни лица.

Во клиничко-фармаколошко испитување, таблетите деслоратадин земени истовремено со алкохол не ги потенцирале ефектите на алкохолот во нарушувањето на перформансите (видете дел 5.1). Сепак,



пријавени се случаи на алкохолна интолеранција и интоксикација за време на пост-маркетиншката примена. Затоа, се препорачува претпазливост ако лекот се зема истовремено со алкохол.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Монтелукаст: Студиите изведени на животни, не укажуваат на штетни ефекти на монтелукаст врз бременоста или ембрио/феталниот развој.

Расположливите податоци од публикувани проспективни и ретроспективни кохортни студии изведени со монтелукаст кај бремени жени не укажале на ризик поврзан со лекот во однос на појавата на големи фетални дефекти. Расположливите студии имаат методолошки лимитации, вклучително мал број испитаници, во некои случаи на собирање на ретроспективни податоци и неконзистентни компараторни групи.

Монтелукаст може да се користи за време на бременост, само ако е тоа неопходно.

Деслоратадин: Големата количина податоци за бремени жени (повеќе од 1000 исходи од бременост), покажале дека деслоратадинот нема малформативна ниту фето-неонатална токсичност. Студиите изведени врз животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност.

Како мерка на претпазливост, се преферира да се избегнува примената на лекови кои содржат деслоратадин за време на бременоста.

Примената на AIRCOMB треба да се избегнува за време на бременоста, освен ако тоа е неопходно.

Доење

Монтелукаст: Студиите изведени врз стаорци, покажале дека монтелукаст се екскретира во млекото (видете дел 5.3). Не е познато дали монтелукаст или неговите метаболити се екскретираат во хуманото млеко. Монтелукаст може да се користи за време на доење, само ако тоа е неопходно.

Деслоратадин: Деслоратадинот е идентификуван кај доените новороденчиња од жени кои го примале овој лек. Ефектот на деслоратадин врз новороденчиња/доенчиња е непознат. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине/воздржи од терапија со деслоратадин земајќи ја предвид користа од доењето за детето и придобивката од терапијата за жената.

Препорака е AIRCOMB да не се користи за време на доење.

Фертилитет

Деслоратадин:

Не постојат расположливи податоци за влијанието на деслоратадин врз машкиот и женскиот фертилитет.

4.7 Ефекти врз способноста за управување со моторни возила и машини

Монтелукаст нема или има незабележително влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини. Сепак, пријавени се случаи со појава на зашеметеност и поспаност.

Деслоратадин нема или има незабележително влијание врз способноста за управување со моторни возила и машини, базирано на клинички испитувања. Пациентите треба да бидат информирани дека повеќето лица не доживуваат поспаност. Сепак, бидејќи постои индивидуална варијација во одговорот на сите лекови, препорака е пациентите да се советуваат да не се впуштаат во активности за кои е потребна ментална будност, како возење автомобил или употреба на машини, додека не утврдат сопствен одговор на лекот.

4.8. Несакани реакции

Монтелукаст бил евалуиран во следниве клинички студии:

- 10 mg филм-обложени таблети кај приближно 4.000 возрасни и adolescentни астматични пациенти од 15 години и постари.
- 10 mg филм-обложени таблети кај приближно 400 возрасни и adolescentни астматични пациенти со сезонски алергиски ринитис од 15 години и постари.



- Таблети за цваќање од 5 mg кај приближно 1.750 педијатриски астматични пациенти на возраст од 6 до 14 години.

Следниве несакани реакции поврзани со лекови во клиничките студии биле пријавувани најчесто ($\geq 1 / 100$ до $< 1/10$) кај астматични пациенти третирани со монтелукаст и со поголема инциденца отколку кај пациенти третирани со плацебо:

Класа на органски систем	Возрасни и adolescentни пациенти од 15 години и постари (две 12-неделни студии; n=795)	Педијатриски пациенти 6 до 14 години (една 8-неделна студија; n=201) (две 56-неделни студии; n=615)
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	главоболка
Гастро-интестинални нарушувања	абдоминална болка	

Со продолжено лекување во клинички испитувања со ограничен број на пациенти до 2 години за возрасни и до 12 месеци за педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години, безбедносниот профил не се променил.

Табеларен приказ на несакани реакции

Несаканите реакции пријавувани пост-маркетиншки се наведени по класи на органски системи во табелата подолу. Категориите на фреквенција биле проценети врз основа на релевантни клинички испитувања.

Систем на органски класи	Несакани реакции	Категорија на фреквенција*
Инфекции и инфестации	Горно-респираторни инфекции [†]	Многу чести
Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем	Зголемена тенденција на крварење	Ретки
	Тромбоцитопенија	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	Реакции на преосетливост, вклучително анафилакса	Помалку чести
	Хепатална еозинofilна инфилтрација	Многу ретко
Психијатриски нарушувања	Абнормалности во сонот, вклучително кошмари, несоница, сомнимбулизам, вознемиреност, возбуда, вклучувајќи агресивно однесување или непријателство, депресија, психомоторна хиперактивност (вклучувајќи раздражливост, немир, тремор [§])	Помалку чести
	Нарушување на вниманието, нарушување на меморијата, тикови	Ретко
	Халуцинации, дезориентација, самоубиствено размислување и однесување (суицидалност), опсесивно-компулсивни симптоми, дисфемија	Многу ретки
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица, поспаност, парестеџија / хипоестеџија, напад	Помалку чести
Срцеви нарушувања	Палпитации	Ретки
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Епистакса	Помалку чести
	Churg-Strauss - синдром (CSS) (видете дел 4.4)	Многу ретки
	Пулмонална еозинофилија	Многу ретки
Гастроинтестинални нарушувања	Дијареа [‡] , гадење [‡] , повраќање [‡]	Чести
	Сува уста, диспепсија	Помалку чести



Хепатобилијарни нарушувања	Зголемени нивоа на серумски трансминази (ALT, AST)	Чести
	Хепатитис (вклучително холестатски, хепатоцелуларен, и мешан тип на оштетување на црниот дроб).	Многу ретки
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво	Исип [‡]	Чести
	Модринки, уртикарија, пруритус	Помалку чести
	Ангиоедем	Ретки
	Нодозен еритем, мултиформен еритем	Многу ретки
Нарушувања на мускулоскелетниот систем и на сврзното ткиво	Артралгија, мијалгија вклучувајќи грчеви во мускулите	Помалку чести
Бубрежни и уринарни нарушувања	Енуреза кај деца	Помалку чести
Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрација	Пирексија [‡]	Чести
	Астенија / замор, малаксаност, едем	Помалку чести

* Категорија на фреквенција: Дефинирано за секоја несакана реакција според инциденцата пријавена во базата на податоци за клинички студии: Многу чести ($\geq 1 / 10$), Чести (од $1/100$ до $<1/10$), Помалку чести (од $1 / 1.000$ до $<1 / 100$), Ретки ($1 / 10.000$ до $<1 / 1.000$), Многу ретки ($<1 / 10.000$).

[†] Оваа несакана реакција, пријавена како многу честа кај пациенти кои примале монтелукаст, исто така било пријавена како многу честа кај пациенти кои примиле плацебо во клинички студии.

[‡] Оваа несакана реакција, пријавена како честа кај пациенти кои примале монтелукаст, исто така било пријавена како честа кај пациенти кои примиле плацебо во клинички студии.

[§] Категорија на фреквенција: Ретко

Деслоратадин:

Резиме на безбедносниот профил

Во клиничките студии со различни индикации, вклучувајќи алергиски ринитис и хронична идиопатска уртикарија, со препорачаната доза од 5 mg деслоратадин на ден, пријавени се несакани реакции и тоа за 3% повеќе кај пациентите третирани со деслоратадин во споредба со пациентите третирани со плацебо. Најчести пријавени несакани реакции кои беа повеќе застапени, во однос на плацебо беа замор (1,2%), сува уста (0,8%) и главоболка (0,6%).

Педијатриска популација

Во клиничко испитување со 578 адолесцентни пациенти, од 12 до 17 години, најчестиот несакан настан бил главоболка, која се јавила кај 5,9% од пациентите третирани со деслоратадин и кај 6,9% од пациентите кои примале плацебо.

Табеларна листа на несакани реакции

Фреквенцијата на несакани реакции од клинички испитувања пријавени почесто отколку со користење на плацебо и други несакани реакции пријавени во пост-маркетиншкиот период, се наведени во следната табела.

Фреквенциите се дефинираат како многу чести ($1/10$), чести ($1/100$ до $<1/10$), помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $<1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $<1/1.000$), многу ретки ($<1/10.000$) и непознато (не може се процени од достапните податоци).

Класа на органски систем	Фреквенција	Несакани дејства од деслоратадин
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Непознато	Зголемен апетит



Психијатриски нарушувања	Многу ретки Непознато	Халуцинации Абнормално однесување, агресија
Нарушувања на нервниот систем	Чести Многу ретки	Главоболка Зашеметеност, сомнолентност, инсомнија, психомоторна хиперактивност, напади
Нарушувања на срцето	Многу ретки Непознато	Тахикардија, палпитации Пролонгирање на QT интервалот
Гастроинтестинални нарушувања	Чести Многу ретки	Сува уста Абдоминална болка, гадење, повраќање, диспесија, дијареа
Хепатобилијарни нарушувања	Многу ретки Непознато	Зголемени хепатални ензими, зголемен билирубин, хепатитис Жолтица
Нарушување на кожата и на поткожното ткиво	Непознато	Фотосензитивност
Мускулоскелетни нарушувања, и нарушувања на сврзното ткиво	Многу ретки	Миалгија
Општи нарушувања, и нарушувања на местото на администрација	Чести Многу ретки Непознато	Малаксаност Реакции на преосетливост (како анафилакса, ангиоедем, диспнеја, сврабеж, исип и уртикарија) Астенија
Инвестирации	Непознато	Зголемена телесна тежина
Метаболни и нутритивни нарушувања	Непознато	Зголемен апетит

Педијатриска популација

Други несакани реакции пријавени пост-маркетиншки, кај педијатриски пациенти со непозната фреквенција вклучуваат продолжување на QT интервалот, аритмија, брадикардија, абнормално однесување и агресија.

Ретроспективната обсервациона студија укажала на зголемена инциденца на нов почеток на напади, кај пациенти од 0-19 години, при примање на деслоратадин во споредба со периоди кога не го примале истиот.

Кај деца на возраст од 0-4 години, прилагодено апсолутно зголемување било 37.5 (95% Интервал на доверба (CI) 10.5-64.5) на 100,000 лица годишно (person years-PY) со позадинска стапка на нов почеток на напад од 80.3 на 100,000 PY. Кај пациентите на возраст од 5-19 години, прилагоденото апсолутно зголемување било 11.3 (95% CI 2.3-20.2) на 100,000 PY со позадинска стапка од 36.4 на 100,000 PY.

Пријавување на несакани реакции

Несаканите дејства од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Монтелукаст:



Во студии за хронична астма, монтелукаст бил администриран во дози до 200 mg/ден кај возрасни пациенти во тек на 22 недели, а во краткорочни студии, до 900 mg/ден кај пациенти приближно една недела, без клинички важни негативни искуства.

Постојат извештаи за акутно предозирање во пост-маркетиншките искуства и клинички студии со монтелукаст. Овие вклучуваат извештаи од возрасни и деца со доза до 1.000 mg (приближно 61 mg/kg кај дете од 42 месеци). Забележаните клинички и лабораториски наоди биле во согласност со безбедносниот профил кај возрасни и педијатриски пациенти. Не се пријавени несакани искуства кај повеќето предозирани пациенти.

Симптоми на предозирање

Најчестите несакани реакции биле во согласност со безбедносниот профил на монтелукаст и вклучуваат болка во стомакот, сонливост, жед, главоболка, повраќање и психомоторна хиперактивност.

Управување со предозирање

Нема специфични информации за третман на предозирање со монтелукаст. Не е познато дали монтелукаст се дијализира со перитонеална дијализа или со хемодијализа.

Деслоратадин:

Профилот на несакани настани поврзани со предозирање, како што се гледа од пост-маркетиншката примена на лекот, е сличен на оној што се гледа со терапевтски дози, но ефектите може да бидат понагласени.

Третман

Во случај на предозирање, се преземаат стандардни мерки за отстранување на неапсорбираната активна супстанција. Се препорачува примена на симптоматска и супоративна терапија.

Деслоратадин не се елиминира по пат на хемодијализа. Не е познато дали се елиминира по пат на перитонеална дијализа.

Симптоми

Врз основа на клиничко испитување со примена на повеќе дози, во кое биле администрирани до 45 mg деслоратадин (девет пати поголема од клиничката доза), не се забележани клинички релевантни ефекти.

Педијатриска популација

Профилот на несакани настани поврзани со предозирање, како што се гледа од пост-маркетиншката примена на лекот, е сличен на оној што се гледа со терапевтски дози, но ефектите може да бидат понагласени.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски особености

Фармакотерапевтска група: комбинација на антихистаминици АТС код: R06AK

Механизам на дејство на монтелукаст

Цистеинил леукотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) се моќни воспалителни еикозаноиди ослободени од разни клетки, вклучувајќи мастоцити и еозинофили. Овие важни про-астматични медиатори се врзуваат со цистеинил леукотриенските рецептори (CysLT). Рецепторот CysLT тип 1 (CysLT₁) се наоѓа во дишните патишта на човекот (вклучувајќи ги матичните мускулни клетки на дишните патишта и макрофагите на дишните патишта) и на други про-воспалителни клетки (вклучувајќи ги еозинофилите и одредени миелоидни матични клетки). CysLTs се во корелација со патофизиологијата на астма и алергиски ринитис. Кај астмата, ефектите со посредство на леукотриен вклучуваат бронхоконстрикција, мукозна секреција, васкуларна пропустливост и агрегирање на еозинофили.



Кај алергиски ринитис, CysLT се ослободуваат од носната лигавица по изложеност на алерген при реакции во рана и доцна фаза и се асоцирани со симптоми на алергиски ринитис. Се покажа дека интраназалното дразнење на CysLTs ја зголемува отпорноста на дишните патишта во носот и симптомите на назална опструкција.

Механизам на дејство на Деслоратадин

Деслоратадин е неседирачки хистамински антагонист со долготрајно дејство, селективен за периферна H1 рецепторна антагонистичка активност. По орална администрација, деслоратадин селективно ги блокира периферните хистамински H1-рецептори, бидејќи супстанцијата е исклучена од влегување во централниот нервен систем.

Деслоратадин покажал антиалергиски својства во *in vitro* студиите. Овие вклучуваат инхибиција на ослободување на проинфламаторни цитокини како што се IL-4, IL-6, IL-8 и IL-13 од човечките мастоцити / базофили, како и инхибиција на експресијата на адхезивната молекула P-селектин на ендотелијалните клетки. Клиничката релевантност на овие набудувања останува да се потврди.

Фармакодинамски ефекти на монтелукаст

Монтелукаст е орално активна супстанција која со висок афинитет и селективност се врзува за CysLT1 рецепторот. Во клинички студии, монтелукаст ја инхибира бронхоконстрикцијата како резултат на инхалиран ЛТД4 во дози до 5 mg. Бронходилатација била забележана во рок од 2 часа по орална администрација. Бронходилататорниот ефект предизвикан од β -агонист бил адитивен на оној предизвикан од монтелукаст. Третманот со монтелукаст ја инхибирал и раната и доцната фаза на бронхоконстрикција, настаната како резултат на предизвик со антиген. Монтелукаст, во споредба со плацебо, ги намалил еозинофилите во периферната крв кај возрасни и педијатриски пациенти. Во посебна студија, третманот со монтелукаст значително ги намалил еозинофилите во дишните патишта (мерено во спутум) и во периферната крв, што допринело до подобрување на контролата на клиничките симптоми на астмата.

Клиничка безбедност и ефикасност на монтелукаст

Во клинички студии со возрасни лица, монтелукаст, 10 mg еднаш дневно, во споредба со плацебо, покажал значителни подобрувања во утринскиот FEV1 (10.4% наспроти 2.7% промена од почетната вредност), утринскиот пик на експираторната проточна стапка (PEFR) (24.5 L/min наспроти 3.3 L/min промена од почетната вредност) и значително намалување на вкупната примена на β -агонисти (-26.1% наспроти -4.6% промена од почетната вредност). Подобрувањето на резултатите од симптомите на астма во текот на денот и ноќта пријавени од пациентите било значително подобро од плацебо.

Студиите кај возрасни лица покажале за можноста монтелукаст да допринесе на клиничкиот ефект од инхалираниот кортикостероид (% на промена од почетната вредност за инхалираниот беклометазон плус монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV1: 5.43% наспроти 1.04%; примена на β -агонист: -8.70% наспроти 2.64%). Споредено со инхалиран беклометазон (200 μ g двапати дневно со соодветен уред), монтелукаст покажал побрз иницијален одговор, иако за време на 12-неделната студија, беклометазонот обезбедил поголем просечен терапевтски ефект (% на промена од почетната вредност за монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV1: 7.49% наспроти 13.3%; примена на β -агонисти: -28.28% наспроти -43.89%). Како и да е, во споредба со беклометазон, висок процент на пациенти третирани со монтелукаст постигнале сличен клинички одговор (пр. 50% од пациентите третирани со беклометазон постигнале подобрување на FEV1 од околу 11% или повеќе од почетната вредност додека околу 42% од пациентите третирани со монтелукаст го постигнале истиот одговор).

Спроведена е клиничка студија за да се оцени монтелукаст за симптоматска терапија на сезонски алергиски ринитис кај возрасни и адолесцентни астма-подобни пациенти од 15 години и постари со истовремен сезонски алергиски ринитис. Во оваа студија, 0.5 милиграмски таблети администрирани



еднаш дневно, покажале статистички значајно подобрување на резултатот од дневните симптоми предизвикани од ринитис, во споредба со плацебо (носна конгестија, ринореја, кивање, носен сврабеж) и резултатот од ноќните симптоми (носна конгестија при будење, потешкотии при заспивање, и резултат од ноќни будења). Глобалните евалуации на алергискиот ринитис од страна на пациентите и лекарите биле значително подобрени во споредба со плацебо. Евалуацијата на астматската ефикасност не била примарна цел во оваа студија.

Во 8-неделна студија изведена на педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години, монтелукаст 5 mg еднаш дневно, споредуван со плацебо, значително ја подобрил респираторната функција (FEV1 8.71% наспроти 4.16% промена од почетната вредност. AM PEFR 27.9 L/минута наспроти 17.8L/min промени од почетната вредност) и намалена “колку што е потребно” примена на β -агонисти (-11.7% наспроти +8.2% промена од почетната вредност).

Значителна редукција на бронхоконстрикција предизвикана со вежбање била демонстрирана во 12-неделна студија кај возрасни лица (максимално опаѓање на FEV1 22.33% за монтелукаст, наспроти 32.40% за плацебо. Време до опоравување до 5% од почетната вредност FEV1 44.22 min наспроти 60.64 min). Овој ефект бил конзистентен во текот на 12-неделниот период на студијата. Бронхоконстрикција предизвикана со вежбање била исто така демонстрирана во краткотрајна студија кај педијатриски пациенти (максимално опаѓање на FEV1 18.27% наспроти 26.11%, време до опоравување до околу 5% од почетната вредност на FEV1 17.76 min наспроти 27.98 min). Ефектот во обете студии бил демонстриран на крајот од интервалот на еднаш дневното дозирање.

Кај астматични пациенти сензитивни на аспирин, кои истовремено примаат инхалирачки и/или орални кортикостероиди, терапијата со монтелукаст споредена со плацебо, резултирала со значително подобрување на контролата на астмата (FEV1 8.55% наспроти -1.74% промена од почетната вредност и намалување на вкупната употреба на β -агонисти -27.78% наспроти 2.09% промена од почетната вредност).

Клиничка безбедност и ефикасност на деслоратадин

Во клиничко испитување со примена на повеќе дози, во кое се администрирал до 20 mg деслоратадин дневно во период од 14 дена, не бил забележан статистички или клинички релевантен кардиоваскуларен ефект. Во клиничко фармаколошко испитување, во кое деслоратадин бил администриран во доза од 45 mg на ден (девет пати повеќе од клиничката доза) во период од десет дена, не беше забележано пролонгирање на QTc интервалот.

Не се забележени клинички релевантни промени на концентрацијата на деслоратадин во плазмата во повеќедозни интеракциски студии на еритромицин и кетоконазол.

Деслоратадинот не пенетрира во централниот нервен систем. Во контролирани клинички студии, со препорачана доза од 5 mg дневно, немало повисока инциденца на сомнолентност, во споредба со плацебо. Во клиничките студии, деслоратадин, даден во единечна дневна доза од 7.5 mg, не влијаел на психомоторната перформанса. Во студија кај возрасни лица, со примена на единечна доза, деслоратадин 5 mg не влијаел на стандардните мерки на перформансот на летање, вклучително влошување на субјективната поспаност или на извршување на задачи поврзани со летање.

Во клиничките фармаколошки испитувања, истовремената администрација со алкохол не го зголемила нарушувањето на перформансите предизвикано од алкохолот или зголемувањето на поспаноста. Не се пронајдени значајни разлики во резултатите од психомоторниот тест помеѓу деслоратадин и плацебо групи, без разлика дали се администрираат сами или со алкохол.

Кај пациенти со алергиски ринитис, Деслоратадин бил ефикасен во ублажување на симптомите како кивање, течење на нос и сврабеж, како и сврабеж на очите, болка, црвенило и сврабеж на непцето. Деслоратадин ефикасно ги контролирал симптомите 24 часа.

Педијатриска популација



Ефикасноста на таблетите деслоратадин не е јасно докажана во испитувања со адолесцентни пациенти на возраст од 12 до 17 годишна возраст.

Во однос на класификацијата на сезонски и повеќегодишен, алергискиот ринитис може алтернативно да се класифицира како интермитентен алергиски ринитис и постојан алергиски ринитис во согласност со времетраењето на симптомите. Интермитентен алергиски ринитис се дефинира како присуство на симптоми помалку од 4 дена неделно или помалку од 4 недели. Постојан алергиски ринитис се дефинира како присуство на симптоми 4 дена или повеќе неделно и повеќе од 4 недели.

Деслоратадин бил ефикасен во ублажување на потешкотиите од сезонски алергиски ринитис, како што е прикажано со вкупниот резултат на прашалникот за квалитетот на животот со рино-конјунктивитис. Најголем проблем бил забележан во домените на практични проблеми и дневни активности ограничени со симптоми.

5.2 Фармакокинетски особености на монтелукаст

Апсорпција

Монтелукаст брзо се апсорбира по орална администрација. За 10 mg филм-обложена таблета, просечниот пик на концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува за 3 часа (T_{max}) по администрација кај возрасни во состојба на гладно. Средната орална биорасположивост е 64%. Оралната биорасположивост и C_{max} не се под влијание на вообичаен оброк. Безбедноста и ефикасноста беа демонстрирани во клиничките испитувања каде што беше администрирана филм-обложена таблета од 10 mg без оглед на времето на земање храна.

Дистрибуција

Монтелукаст е врзан со повеќе од 99% од плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција на монтелукаст во стабилна состојба во просек изнесува 8-11 литри. Студиите кај стаорци со радиолошки одбележан монтелукаст укажуваат на минимална дистрибуција низ крвно-мозочната бариера. Покрај тоа, концентрациите на радиообележан материјал по 24 часа од дозата беа минимални во сите други ткива.

Биотрансформација

Монтелукаст е екстензивно метаболизиран. Во студии со терапевтски дози, плазматските концентрации на метаболити на монтелукаст не можат да се детектираат во стабилна состојба кај возрасни и деца.

Цитохром P450 2C8 е главниот ензим во метаболизмот на монтелукаст. Дополнително, CYP 3A4 и 2C9 може да имаат мал придонес, иако се покажало дека итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, не ги менува фармакокинетичките варијабли на монтелукаст кај здрави субјекти кои примале 10 mg монтелукаст дневно. Врз основа на *in vitro* резултатите во микрозомите од човечки црн дроб, терапевтските концентрации на монтелукаст во плазмата не ги инхибираат цитохромите P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Придонесот на метаболитите во терапевтскиот ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на монтелукаст во плазмата во просек е 45 ml / мин. кај здрави возрасни лица. Следејќи ја оралната доза на радио-одбележен монтелукаст, 86% од радиоактивноста била забележена во 5-дневни колекции на измет и <0,2% е забележена во урината. Заедно со проценките за орална биорасположивост на монтелукаст, ова покажува дека монтелукаст и неговите метаболити се излучуваат скоро исклучиво преку жолчката.

Карактеристики на пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари лица или лица со лесна до умерена хепатална инсуфициенција. Не се правени студии кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Бидејќи монтелукастот и неговите метаболити се елиминираат преку билијарен пат, не се предвидува потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Нема податоци за



фармакокинетика на монтелукаст кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh скор > 9).

Со високи дози на монтелукаст (20 и 60 пати поголеми од препорачана доза за возрасни), забележано е намалување на концентрацијата на теофин во плазмата. Овој ефект не бил забележан во препорачаната доза од 10 mg еднаш на ден.

5.2 Фармакокинетски особености на деслоратадин

Апсорпција

Концентрациите на деслоратадин во плазмата може да се детектираат во рок од 30 минути по администрацијата.

Деслоратадин добро се апсорбира со максимална концентрација постигната по приближно 3 часа; полуживотот на терминалната фаза е приближно 27 часа. Степенот на акумулација на деслоратадин бил во согласност со неговиот полуживот (приближно 27 часа) и еднаш дневната фреквенција на дозирање. Биорасположивоста на деслоратадин била пропорционална во дозниот опсег од 5 mg до 20 mg.

Во фармакокинетска студија, каде демографијата на пациентите била компарабилна со онаа од општата популација на сезонски ринитис, 4% од субјектите постигнале повисоки концентрации на деслоратадин. Овој процент може да варира во зависност од етичката припадност. Максималната концентрација на деслоратадин била околу 3 пати повисока на приближно 7 часа со полуживот на терминалната фаза од околу 89 часа. Безбедносниот профил на овие субјекти, не бил различен од оној на општата популација.

Дистрибуција

Деслоратадин е умерено врзан (83% - 87%) со плазматските протеини. Нема докази за клинички релевантна акумулација на лекот по еднаш дневно дозирање на деслоратадин (5 mg до 20 mg) во текот на 14 дена.

Биотрансформација

Ензимот одговорен за метаболизмот на деслоратадин сè уште не е идентификуван и затоа, некои интеракции со други лекови не можат да бидат исклучени целосно. Деслоратадин не го инхибира CYP3A4 *in vivo*, а *in vitro* студиите покажале дека лекот не го инхибира CYP2D6 и не е ниту супстрат ниту инхибитор на П-гликопротеин.

Елиминација

Во испитување со примена на единечна доза од 7.5 mg деслоратадин, не било забележено влијание на храната (високо-масен, високо-калоричен појадок) врз диспозицијата на деслоратадин. Во друга студија, сокот од грејпфрут немал влијание врз диспозицијата на деслоратадин.

Пациенти со бубрежно нарушување

Фармакокинетиката на деслоратадин кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција (CRI) била споредена со истата кај здрави субјекти во студија со примена на една доза и во студија со повеќекратно дозирање. Во студијата со единечно дозирање, експозицијата на деслоратадин била околу 2 и 2.5 пати поголема кај лицата со блага до умерена и тешка CRI, соодветно, отколку кај здрави субјекти. Во студијата со повеќекратно дозирање, состојба на рамнотежа била постигната после ден 11, и во споредба со здравите субјекти експозицијата на деслоратадин била ~1.5-пати поголема кај лицата со блага до умерена CRI и ~2.5-пати поголема кај лицата со тешка CRI. Во обете студии, промените во експозицијата (AUC и C_{max}) на деслоратадин и 3-хидроксидеслоратадин не биле клинички релевантни.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Монтелукаст

Во животинските студии за токсичност, биле забележени минорни серумски биохемиски алтерации во ALT, глукозата, фосфорот и триглицеридите и истите биле минливи по природа. Знаци на токсичност кај животните биле зголемена екскреција на плунка, гастроинтестинални симптоми, ретки



столици и јонски дисбаланс. Овие се јавиле со дози кои обезбедиле 17-пати поголема системска експозиција забележана со клиничка доза. Кај мајмуните, несаканите ефекти се појавиле со дози од 150 mg/kg/ден (> 232 пати повеќе од системската експозиција забележана во клиничката доза). Во студии на животни, монтелукаст не влијаел на плодноста или репродуктивните перформанси при системско изложување, надминувајќи го клиничкото системско изложување за повеќе од 24 пати. Мало намалување на телесната тежина на младенчињата е забележано во студијата за плодност кај женки стаорци, со доза од 200 mg/kg/ден (69 пати поголема од клиничко-системската изложеност). Во студии на зајаци, поголема инциденца на нецелосно осифицирање, во споредба со истовремени контролни животни, е забележана при системско изложување 24 пати поголемо од клиничката системска изложеност забележана со клиничката доза. Не се забележани абнормалности кај стаорци. Се покажало дека монтелукаст ја преминува плацентарната бариера и се излучува во мајчиното млеко на животни.

Не била регистрирана смрт по единечна орална администрација на монтелукаст натриум со дози до 5,000 mg/kg кај глувци и стаорци (15,000 mg/m² и 30,000 mg/m² кај глувци и стаорци, соодветно), како максимална тестирана доза. Оваа доза била еквивалентна на 25,000 пати од препорачаната хумана дневна доза за возрасни лица (базирана на тежина на возрасниот пациент од 50 kg).

Монтелукаст не бил фототоксичен кај глувци за UVA, UVB или за видливиот спектар во дози до 500mg/kg/ден (околу 200-повеќе од клиничката системска експозиција).

Монтелукаст не бил ниту мутаген во тестови изведени *in vitro* и *in vivo* ниту тумороген кај глодарите.

Деслоратадин

Деслоратадин е примарниот активен метаболит на лоратадин. Предклиничките студии спроведени со деслоратадин и лоратадин покажале дека нема квалитативни или квантитативни разлики во профилот на токсичност на деслоратадин и лоратадин на споредливи нивоа на изложеност на деслоратадин.

Предклиничките податоци не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционални студии за безбедносна фармакологија, токсичност на повторени дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност за репродукција и развој. Недостаток на канцероген потенцијал беше демонстриран во студии спроведени со деслоратадин и лоратадин.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси

Анхидрид на лимонска киселина
Калциум хидроген фосфат дихидрат
Микрокристална целулоза
Пченкарен скроб
Талк
Натриум стеарил фумарат
Манитол (E421)
Кроскармелоза натриум
Хидроксипропил целулоза
Колоиден силициум диоксид
L-Леуцин
Магнезиум стеарат
Црвен железо оксид (E172 II)
Магнезиум стеарат
Opadry 85G34788 Pink
-PVA
-Талк
-Макрогол /PEG 3350



- Лецитин (соја (E 322))
- Жолт железен оксид (E172 III)
- Титаниум диоксид (E171),
- Црн железен оксид (E172 I),
- Црвен железен оксид (E172 II)

6.2. Инкомпатибилности

Овој лек нема познати инкомпатибилности.

6.3. Рок на траење

24 месеци

6.4. Специјални предупредувања за начинот на чување

Да се чува на температура до 25°C, заштитено од влага и светлина.

6.5. Природа и содржина на контејнерот

Блистер пакување од Алу/Алу фолија;

Големина на пакување: 30 филм-обложени таблети / кутија.

6.6. Специјални предупредувања за начинот на отстранување

Неупотребените лекови и отпадни материјали да се отстранат според прописите на локалната важечка регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Рифам доо, ул.„Мара Угриноска“ бр. 144, Р.С.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ / ПОСЛЕДНА ОБНОВА ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2021

