

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефира 4 mg таблетки за дъвчене
Ephyra 4 mg chewable tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 4,16 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), който е еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 0,5 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

4 mg таблетка за дъвчене: пъстророзова, с триъгълна форма и принтиран релефен надпис "93" от едната страна и "7424" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст е показан за лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека до умерено тежка персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързодействащите β -агонисти давани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Монтелукаст може също да се използва като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди, при пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека до умерено тежка персистираща астма, без анамнестични данни за скорошни тежки астматични пристъпи, които изискват употребата на перорални кортикостероиди и за които е установено, че не са способни да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Монтелукаст също е показан за профилактика на астма при деца на 2 и над 2 години, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм индуциран от усилия.

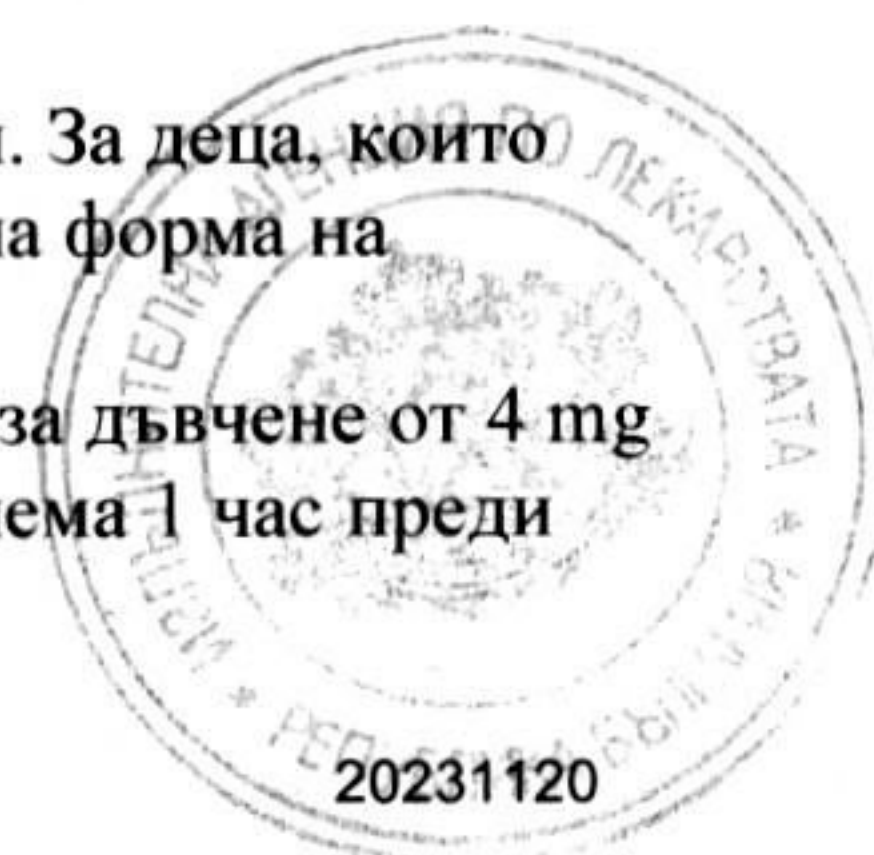
4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт трябва да се дава на деца под контрола на възрастни. За деца, които имат проблеми с приемането на таблетката за дъвчене се предлага лекарствена форма на гранули.

Препоръчителната доза за пациенти на възраст от 2-5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. Ако се приема с храна, монтелукаст трябва да се приема 1 час преди

ДОПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080270
Разрешение №	66325 / 20-08-2024
BG/MA/MP -	
Обсечение №	



или поне 2 часа след хранене. В тази възрастова група не е необходима адаптация на дозата. Ефира 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчва под 2-годишна възраст.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на монтелукаст върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат монтелукаст, дори и ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Ефира като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща астма

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти със средно тежка персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди, при деца с лека персистираща астма, трябва да се обсъжда само при пациенти, които нямат анамнеза за тежки астматични пристъпи, които изискват перорални кортикостероиди и за които е установено, че нямат възможност да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Лека персистираща астма се дефинира като симптоми на астма по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, наличие на нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална белодробна функция между отделните епизоди. Ако при проследяването не се постига задоволителен контрол на астмата (обикновено в рамките на един месец), трябва да се оцени необходимостта от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на стъпаловидна система за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват по отношение контрола на астмата.

Монтелукаст за профилактика на астма при деца на възраст 2 до 5 години, при които преобладават симптомите на бронхоспазъм, провокиран от физически усилия

При деца на възраст от 2 до 5 години, бронхоконстрикцията провокирана от физически усилия може да бъде главна проява на персистираща астма, която налага лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат прегледани след 2 до 4 седмици от началото на терапията с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен отговор, трябва да се има предвид допълнителна или различна терапия.

Терапия с монтелукаст във връзка с друго лечение на астма

Когато лечението с монтелукаст се използва като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва да бъде бърз заместител на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Не давайте Монтелукаст 4 mg таблетки за дъвчене на деца под 2-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на Ефира 4 mg таблетки за дъвчене при деца под 2 годишна възраст, не са установени.

10 mg филмирани таблетки са налични за юноши на и над 15-годишна възраст и възрастни. 5 mg таблетки за дъвчене са налични за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст. За педиатрични пациенти, които имат проблем с приемането на таблетки за дъвчене е налична форма от 4 mg гранули.

Специални популации

При пациентите с бъбречна недостатъчност или леко до средно тежко чернодробно увреждане, не се налага адаптация на дозата. За пациенти с тежко чернодробно увреждане няма достатъчно данни. Дозата е еднаква за мъже и жени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките трябва да се сдъвчат преди да се преглътнат.



4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да поддържат на разположение подходящи животоспасяващи лекарства. При развитие на остър астматичен пристъп, трябва да се използва краткодействащ инхалаторен β -агонист. Пациентите трябва да се обърнат за съвет към лекуващия ги лекар колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от кратко действащи β -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва да бъде заместител на инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни доказващи, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде намалена когато едновременно се дава и монтелукаст.

В редки случаи пациентите на лечение с антиастматични средства включително монтелукаст, може да се представят със системна еозинофилия, понякога с клинични прояви на васкулит, отговарящ на синдрома на Churg-Strauss, състояние което често се лекува със системна кортикостероидна терапия. Тези случаи понякога са свързани с намаляване на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Въпреки, че причинната връзка с левкотриеновите рецепторни антагонисти не е установена, лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на поява на еозинофилия при техните пациенти, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия. Пациентите, които развият подобни симптоми трябва да се преоценят и да се преразгледа терапевтичният режим.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта пациентите с астма, чувствителна към ацетилсалицилова киселина, да избягват приема на ацетилсалицилова киселина и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Съобщават се невро-психични събития, като промени в поведението, депресия и суицидни мисли във всички възрастови групи от пациенти приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Симптомите могат да бъдат сериозни и да продължат, ако лечението не се прекрати. Поради това лечението с монтелукаст трябва да се преустанови, ако по време на лечението се появят невро-психични симптоми. Посъветвайте пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат с повишено внимание за проява на невро-психични събития и ги инструктирайте да уведомят техния лекар, ако настъпят такива промени в поведението.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не са установени за педиатричната популация под 2-годишна възраст.

Диагнозата на персистираща астма при много малки деца (6 месеца-2 години) трябва да бъде поставена от педиатър или пулмолог.

Помощни вещества:

Аспартам

Когато се приема перорално, аспартамът се хидролизира в стомашно-чревния тракт. Един от основните продукти на хидролизата е фенилаланин. Може да навреди на пациенти, които страдат от фенилкетонурия.



Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка за дъвчене, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечения, използвани рутинно в профилактиката и хроничното лечение на астма. В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза за монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст е била намалена приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9 когато се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин и особено при деца, е необходимо повишено внимание.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат представителен за лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) са показали, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да промени значимо метаболизма на лекарствата метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro проучванията показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и в по-малка значителна степен на 2C9 и 3A4. В клинично проучване на лекарство-лекарство взаимодействие, включващо монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор едновременно на CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил увеличава системната експозиция на монтелукаст 4,4 пъти. Не се изисква обичайно коригиране на дозата на монтелукаст след едновременното приложение на гемфиброзил или други силни CYP 3A4 инхибитори, влияещи за незначителното увеличение на системната експозиция на монтелукаст.

Въз основа на *in vitro* данни, не се очакват клинично важни лекарствени взаимодействия с по-слаби инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, силен CYP 3A4 инхибитор влияе за незначителното увеличение на системната експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията при животни не са показали вредни ефекти по отношение на бременността или ембрионалното/фетусното развитие.

Наличните данни от публикувани проспективни и ретроспективни кохортни проучвания с употреба на монтелукаст при бременни жени, оценяващи големи вродени дефекти, не са установили риск, свързан с лекарството. Наличните проучвания имат методологични ограничения, включително малък размер на извадката, в някои случаи ретроспективно събиране на данни и непоследователни групи за сравнение.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Проучванията при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст/неговите метаболити се екскретират в човешкото мляко.



Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само ако се счита, че е изключително необходим.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтелукаст не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите съобщават за поява на сънливост или замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е бил оценен в клинични проучвания при пациенти с персистираща астма както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти и юноши на възраст на 15 и повече години,
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години,
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и
- 4 mg гранули при 175 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години.

Монтелукаст е оценен в клинично проучване при пациенти с интермитентна астма както следва:

- 4 mg гранули и таблетки за дъвчене при 1 038 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години.

В клинични проучвания при пациенти на лечение с монтелукаст, в по-висока честота от пациентите на плацебо често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) са съобщавани следните нежелани реакции:

Системо-органна класификация	Възрастни пациенти и юноши на и над 15 години (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване, n=461) (едно 48-седмично проучване n=278)	Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично проучване; n=175)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие		хиперкинезия



Системо-органична класификация	Възрастни пациенти и юноши на и над 15 години (две 12-седмични проучвания ; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване, n=461) (едно 48-седмично проучване n=278)	Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично проучване; n=175)
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				астма
Нарушения на стомашно-чревния тракт	коремна болка		коремна болка	диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				екзематозен дерматит, обрив
Общи нарушения и промени на мястото на приложение			жажда	

При удължаване на лечението в клиничните проучвания, при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 12 месеца за педиатричните пациенти от 6 до 14 години, профилът на безопасност не се е променил.

Общо 502 пациенти на възраст от 2 до 5 години са били лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца и 534 пациенти за 12 месеца или повече. С продължаване на лечението профилът на безопасност при тези пациенти също не се е променил.

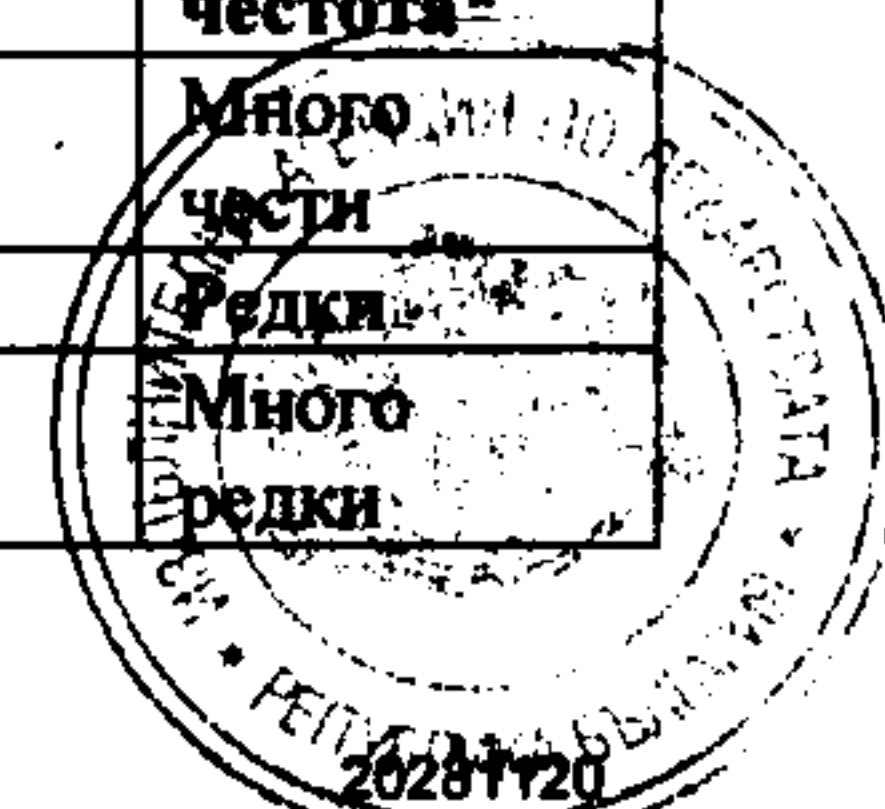
Профилът на безопасност при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години не се променя при лечение до 3 месеца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени по време на пост-маркетинговата употреба, са изброени по системо-органични класове и специфични нежелани реакции в таблицата по-долу. Категориите по честота са оценени въз основа на съответните клинични изпитвания.

Честотите на нежеланите събития са подредени според конвенцията както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органични класове	Нежелани реакции	Категория честота*
Инфекции и инфестации	Инфекции на горните дихателни пътища [†]	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Увеличена тенденция към кървене	Редки
	Тромбоцитопения	Много редки



Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия	Редки
	Чернодробна еозинофилна инфилтрация	Много редки
Психични нарушения	Промени в сънищата включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, агитация включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включваща раздразнителност, безпокойство, тремор [§])	Нечести
	Нарушение на вниманието, нарушение на паметта, тик	Редки
	Халюцинации, дезориентация, суицидни мисли и поведение, obsесивно-компулсивни симптоми, заекване	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост, парестезия/хипестезия, гърчове,	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Нечести
	Синдром на Churg-Strauss (вж. точка 4.4), белодробна еозинофилия	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария [†] , гадене [‡] , повръщане [‡]	Чести
	Сухота в устата, диспепсия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	Повишени нива на серумните трансминази (ALT, AST)	Чести
	Хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен и смесен тип чернодробно увреждане)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	Обрив [‡]	Чести
	Кръвонасядане, уртикария, пруритус	Нечести
	Ангиедем	Редки
	Еритема нодозум, еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, миалгия включваща мускулни крампи	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Енурезис при деца	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести
	Астения/отпадналост, слабост, оток	Нечести
[†] Това нежелано събитие, докладвано като много често сред пациентите, които са получавали монтелукаст е докладвано също като много често при пациентите, които са получавали плацебо в клинични проучвания.		
[‡] Това нежелано събитие докладвано като често при пациентите, които са получавали монтелукаст е докладвано като често и при пациентите, които са получавали плацебо в клинични проучвания		
[§] Категория по честота: Редки		



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

В проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици и в краткосрочни проучвания – до 900 mg дневно на пациенти за приблизително една седмица без клинично значими нежелани реакции.

От постмаркетинговия опит и клиничните проучвания има съобщения за остро предозиране с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози от 1000 mg и по-високи (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинична картина и лабораторни резултати са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. В по-голямата част от съобщенията за предозиране не е имало нежелани събития.

Симптоми на предозиране

Най-често наблюдаваните нежелани събития са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперреактивност.

Лечение на предозиране

Няма налична специфична информация относно лечението на предозиране с монтелукаст. Не е известно дали монтелукаст се диализира посредством перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

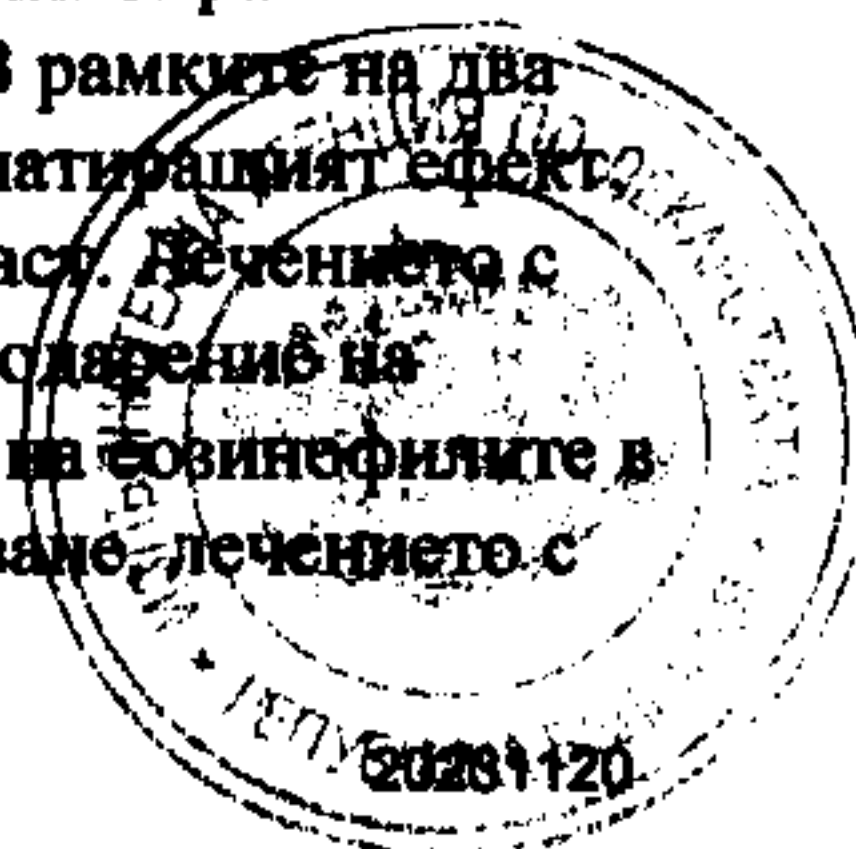
Фармакотерапевтична група: левкотриенови рецепторни антагонисти; АТС код: R03D C03

Механизъм на действие

Цистениловите левкотриени (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцитите и еозинофилни гранулоцити. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови (CysLT) рецептори. CysLT тип 1 (CysLT₁) рецепторът е разположен в дихателните пътища при човека (включително гладката мускулатура на дихателните пътища и макрофагите) и върху други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и някои типове миелоидни стволови клетки).

Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е активна съставка приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към CysLT₁ рецептора. В клинични проучвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния LTD₄ в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилататорният ефект предизвикан от β-агонист, е адитивен спрямо този предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията благодарение на антигенното активиране. Монтелукаст в сравнение с плацебо намалява броя на еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с



монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

Клинична ефикасност и безопасност

В проучвания при възрастни монтелукаст 10 mg веднъж дневно сравнен с плацебо е доказал значително подобрение в сутрешния форсиран експираторен обем за 1 минута (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), AM върховия експираторен дебит (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности) и значимо намаление в общата употреба на β -агонисти (-26,1% спрямо 4,6% промяна от изходните стойности). Подобрението в съобщаваните от пациентите симптоми през деня и нощта е било значително по-добро от колкото при плацебо.

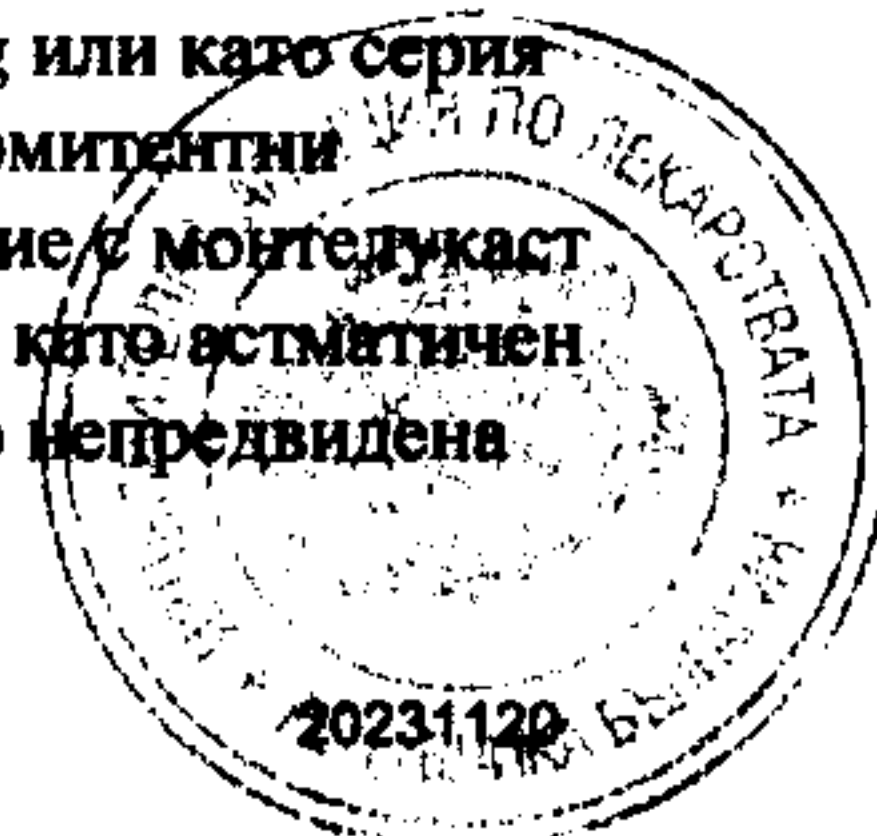
Проучванията при възрастни са доказали способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните показатели за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон по отношение на ФЕО₁: 5,43% срещу 1,04%; употреба на β -агонист: -8,70% срещу 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 микрограма два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, макар че за 12-седмично изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели съответно за ФЕО₁: 7,49% срещу 13,3%; употреба на β -агонисти: -28,28% срещу -43,89%). Все пак сравнени с беклометазон, висок процент от пациентите третирани с монтелукаст достигат подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене във ФЕО₁ от приблизително 11% или повече над изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

В 12-седмично плацебо контролирано проучване при пациенти на възраст между 2 и 5 години, монтелукаст 4 mg веднъж дневно е подобрил показателите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, независимо от съпътстващата терапия (инхалаторни/с небулизатор кортикостероиди или натриев кромогликат).

Шестдесет процента от пациентите не са били на друга контролна терапия. Монтелукаст е подобрил дневните симптоми (включително кашлица, хрипове, проблеми с дишането и ограничения на физическата активност) и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Освен това, монтелукаст е намалил употребата на β -агонисти "при нужда" и приложението на кортикостероиди при влошаваща се астма в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст имат повече дни без астма, отколкото тези получаващи плацебо. Терапевтичният ефект е бил постигнат още с първата доза.

В 12-месечно плацебо контролирано проучване при пациенти на възраст между 2 и 5 години с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст веднъж дневно 4 mg, значимо ($p \leq 0,001$) е редуцирал годишната честота на епизодите на екзацербация на астмата (ЕЕ), в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ спрямо 2,34 ЕЕ, съответно), [ЕЕ се определя като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи приложение на β -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалаторни), или хоспитализация за астма]. Процентът на редукция в годишната ЕЕ честота е бил 31,9% с 95% коефициент на доверителност от 16,9, 44,1.

В едно плацебо контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години, които са имали интермитентна астма, но не и персистираща астма, лечението с монтелукаст е прилагано в продължение на 12 месеца или веднъж дневно 4 mg или като серия от 12-дневни курсове, всеки от които е започвал в началото на епизод от интермитентни симптоми. Не са установени съществени различия между пациентите на лечение с монтелукаст 4 mg или плацебо при множество епизоди на астма, достигащи до кулминация като астматичен пристъп, определен като астматичен епизод изискващ медицинска помощ като непредвидена



визита в лекарски кабинет, спешно отделение или болница, или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулни кортикостероиди.

В 8-седмично проучване при пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО₁ 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; върхов експираторен дебит 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойности) и намаление употребата на β-агонист при необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходната).

В 12-месечно проучване, сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон по отношение контрол на астмата при пациенти на възраст между 6 и 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст не е бил по-лош от флутиказон в повишаване на процента на свободните от астма дни (САД). Осреднения над 12 месеца терапевтичен период, процентът на САД се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата за монтелукаст и от 60,9 на 86,7 в групата с флутиказон. Разликата между двете групи в ЛС незначително повишава процентът на САД - 2,8 с 95% коефициент на доверителност от -4,7, -0,9. И монтелукаст, и флутиказон са подобрили вариабилните за контрола върху астмата, оценени след 12-месечен терапевтичен период.

- ФЕО₁ е нараснал от 1,83 l на 2,09 l в групата с монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата с флутиказон. Междугруповата разликата по отношение на ЛС-незначително увеличение във ФЕО₁ е била -0,02 l с 95% коефициент на доверителност от -0,06, 0,02. Предвиденото незначително нарастване от изходните стойности в % за ФЕО₁ беше 0,6% в групата за монтелукаст и 2,7% в групата, лекувана с флутиказон. Разликите за промени от изходните стойности в предвидени проценти за ФЕО₁ са били -2,2% с 95% коефициент на доверителност на -3,6, -0,7.
- В проценти дните с употреба на β-агонист са намалели от 38,0 до 15,4 в групата с монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата с флутиказон. Разликата между групите по отношение на процентите на дните с β-агонист е била 2,7 с 95% коефициент на доверителност от 0,9, 4,5.
- Процентът на пациентите с астматичен пристъп (дефиниран като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непредвидено посещение при лекар, посещение на спешен център или хоспитализация) е бил 32,2 в групата на лечение с монтелукаст и 25,6 в групата на лечение с флутиказон. 95% коефициент на доверителност е еквивалентен на 1,38 (1,04, 1,84).
- Процентът на пациентите със системна употреба на кортикостероиди (главно перорални) по време на изпитвания период е бил 17,8% в групата с монтелукаст и 10,5% за групата на флутиказон. Разликата между групите е била 7,3% с 95% коефициент на доверителност на 2,9; 11,7.

В 12-седмично проучване при възрастни (максимално понижаване на ФЕО₁ 22,33% за групата с монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на ФЕО₁ 44,22 min спрямо 60,64 min) е било демонстрирано значимо понижаване в бронхоконстрикцията при усилие. Този ефект е бил постоянен през целия период от 12 седмици на изпитването. Намалението на бронхоконстрикцията при усилие е било доказано също и в края на интервала с еднократна дневна доза.

При пациенти с аспиринова астма, получаващи успоредно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст в сравнение с плацебо е довело до значимо подобрене в контрола на астмата (ФЕО₁ 8,55% срещу -1,74% промяна от изходния и намаление в общата употреба на β-агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходния показател).



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. За филмираните таблетки от 10 mg, средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига три часа (T_{max}) след приложението при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични изпитвания, при които филмираните таблетки от 10 mg са прилагани независимо от времето на хранене.

За таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига за два часа след прилагането при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 63% от стандартната храна.

След приложение на таблетки за дъвчене от 4 mg на пациенти на възраст между 2 и 5 години на гладно, C_{max} се постига 2 часа след приложение. Средното C_{max} е 66% по-високо докато средното C_{min} е по-ниско отколкото при възрастни, получаващи таблетки от 10 mg.

Разпределение

Монтелукаст се свързва в повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение в стационарно състояние (*steady-state*) достига 8-11 литра. Изпитванията проведени при плъхове с радиомаркиран монтелукаст са показали минимално преминаване на кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркирания материал на 24-ия час след дозата са минимални и във всички други тъкани.

Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В изпитвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст при възрастни в стационарно състояние не могат да бъдат измерени.

Цитохром P450 2C8 е основният ензим в метаболизма на монтелукаст. Освен това CYP 3A4 и 2C9 могат да имат незначителен принос, въпреки че е доказано, че итраконазол, който е инхибитор на CYP 3A4 не променя фармакокинетичните параметри на монтелукаст при здрави индивиди, които са приемали 10 mg монтелукаст дневно. Въз основа на *in vitro* резултати, в човешки чернодробни микрозоми е установено, че терапевтичната плазмена концентрация на монтелукаст не инхибира цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминиране

При здрави възрастни индивиди, плазменния клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-тия ден и <0,2% в урината. Това, заедно с определената перорална бионаличност показва, че монтелукаст и метаболитите му се екскретират основно през жлъчката.

Специфични групи пациенти

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност. Проучванията при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и метаболитите му се елиминират през жлъчните пътища, не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child Pugh степен >9).



При високи дози монтелукаст (20- и 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни) се наблюдава понижение на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност, проведени при животни са наблюдавани минимални биохимични промени в ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, преходни по своята характеристика. Проявите на токсичност при животните са били хиперсаливация, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите ефекти са се появили при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). В проучвания при животни монтелукаст не е повлиял фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, по-висока от клинична системна експозиция повече от 24 пъти. В едно проучване на женския фертилитет при плъхове с доза 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти над системната клинична експозиция), е било отбелязано леко намаление на телесното тегло на малките. В проучване при зайци е била установена по-висока честота на незавършена осификация в сравнение с контролните животни, при системна експозиция над 24 пъти по-висока от клиничната. При плъхове не са наблюдавани аномалии. Установено е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.

При еднократно перорално приемане на дози до 5 000 mg/kg/ от мишки и плъхове (15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове), в проучване за максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната човешка дневна доза за възрастни (базирайки се на телесно тегло за възрастни пациенти 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен за мишки за UVA, UVB и лъчите от видимия спектър в дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително 200 пъти над основната системна експозиция).

Монтелукаст не е мутагенен нито туморогенен в *in vivo* и *in vitro* тестове проведени при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Натриев лаурилсулфат
Хидроксипропилцелулоза
Червен железен оксид (E172)
Аромат на череша PHS-143671:
Малтодекстрин (царевичен) и модифицирано нишесте E1450 (восьчна царевица)
Аспартам (E951)
Натриев нишестен гликолат (царевичен), тип А
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Блистерът да се съхранява в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминиево – алуминиеви блистери.

Предлагат се в опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 или 100 таблетки и календарни опаковки от 7, 14, 28, 56 и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20080270

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 декември 2008

Дата на последно подновяване: 24 юни 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

