

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110527
Разрешение №	
BG/MA/MP -	65619 / 31-05-2024
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефира 4 mg гранули
Ephyra 4 mg granules

За деца на възраст от 6 месеца до 5 години

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше с гранули съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), който е еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели до почти бели гранули

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефира гранули са показани за лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти на възраст от 6 месеца 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.

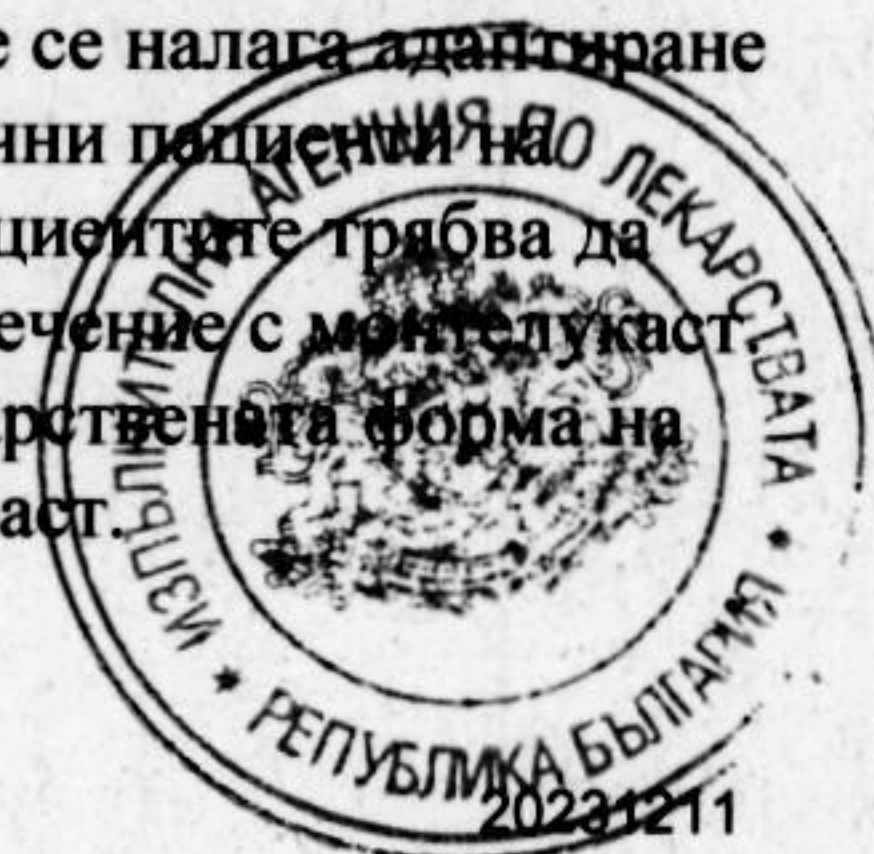
Ефира гранули може да се използва като алтернативна терапевтична възможност към ниските дози инхалаторни кортикостероиди, за пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека до умерено тежка персистираща астма, без анамнестични данни за скорошни тежки астматични пристъпи, които изискват употреба на перорални кортикостероиди и за които е установено, че не са в състояние да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Освен това, Ефира гранули са показани за профилактика на астма при пациенти над 2-годишна възраст, при които преобладаващ компонент е бронхоспазм индуциран от физически усилия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт трябва да се дава на деца под контрола на възрастни. Препоръчителната дозировка за педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години е едно саше 4 mg гранули дневно, прието вечер. В тази възрастова група не се налага адаптиране на дозата. Данните за ефикасност от клинични проучвания при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години с персистираща астма са ограничени. Пациентите трябва да бъдат оценени за степента на отговор 2 до 4 седмици след започване на лечение с монтелукаст. Ако не се наблюдава отговор, лечението трябва да бъде прекратено. Лекарствената форма на монтелукаст 4 mg гранули не се препоръчва за бебета под 6-месечна 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 Ефира гранули дори и ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

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

Ефира гранули 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 на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, трябва да се обсъжда само при пациенти без анамнеза за скорошни 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, с 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. На пациентите трябва да се прави периодична оценка относно контрола на астмата.

Ефира гранули като профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които доминира бронхоспазм вследствие на физическо натоварване

При пациенти на възраст от 2 до 5 години, бронхоспазм провокиран от физически упражнения може да е основна проява на персистираща астма, която изисква лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат подложени на оценка в продължение на 2 до 4 седмици след започване на лечението с монтелукаст. При липса на задоволителен отговор, трябва да се обсъди допълнителна или различна терапия.

Терапия с Ефира гранули във връзка с друго лечение на астма

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

Педиатрична популация

Гранулите монтелукаст не трябва да се дават на деца на възраст под 6 месеца. Безопасността и ефикасността на гранулите монтелукаст при деца под 6 месечна възраст не са установени.

Начин на приложение

Перорално приложение

Гранулите монтелукаст може да се прилагат или директно в устата, или смесени с лъжица студена или със стайна температура мека храна (напр. ябълкова каша, сладолед, моркови и ориз). Сашето не трябва да се отваря преди употреба. След отваряне на сашето, цялото количество Ефира гранули трябва да се приложи веднага (в рамките на 15 минути). Ако е смесен с храна, Ефира гранули не трябва да се съхранява за бъдеща употреба. За да бъде приложен, Ефира гранули не трябва да бъде разтварян в течности. След приложение може да се приемат течности.

Ефира гранули може да се прилага без значение от времето на приемане на храна.

Други лекарствени форми и концентрации:

10 mg филмирани таблетки за пациенти и юноши на и над 15-годишна възраст

5 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст



4 mg таблетки за дъвчене като алтернативна лекарствена форма за педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст.

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

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

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да подържат на разположение подходящи животоспасяващи лекарства. При развитие на остър астматичен пристъп, трябва да се използва краткочействащ 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 краткочействащи 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 са свързани понякога с намаляване на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Въпреки че, причинна връзка с левкотриеновия рецепторен антагонизъм не е установена, лекарите трябва да бъдат бдителни относно появата при техните пациенти на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия. При пациенти, които развият подобни симптоми, трябва да се преоцени тяхното състояние 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 промяна в поведението, депресия и суицидност при всички възрастови групи, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Симптомите могат да бъдат сериозни и продължителни, ако лечението не се прекрати. По тази причина лечението с монтелукаст трябва да бъде прекратено, ако се проявят невро-психични симптоми по време на лечението. Посъветвайте пациенти и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат внимателни за невро-психични събития и ги инструктирайте да уведомят техния лекар, ако настъпят такива промени в поведението.

Помощни вещества:

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, т.е. може да се счита, 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 лечение, използвани рутинно в профилактиката и хроничното лечение на астма. В клинични 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, които едновременно са прилагали 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 подчертано метаболизма на лекарствата метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглидин).

In vitro проучванията са показали, че монтелукаст е субстрат на CYP2C8 и в по-незначителна степен от 2C9 и 3A4. В клиничните проучвания на лекарствените взаимодействия, включващи монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8 и 2C9) гемфиброзил увеличава системната експозиция на монтелукаст до 4.4 пъти. Не е необходимо коригиране на дозата на монтелукаст при едновременното приложение с гемфиброзил или други силни инхибитори на CYP 3A4, водещи до незначително увеличение на системната експозиция на монтелукаст.

Въз основа на *in vitro* данните не се очакват клинично важни лекарствени взаимодействия с по-слабите инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). Едновременното прилагане на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4 води до незначително повишаване 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/феталното 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 са съобщавали за поява на сънливост или замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

- 4 mg гранули при 1 038 педиатрични пациенти на възраст между 6 месеца и 5 години

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

Системо-органични класове	Възрастни пациенти и юноши	Педиатрични пациенти	Педиатрични пациенти	Педиатрични пациенти
	15 години и по-възрастни (две 12-седмични проучвания; n=795)	6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	2 до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48-седмично проучване; n=278)	6 месеца до 2 години (едно 6-седмично проучване; n=175)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие		хиперкинезия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				астма
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка		коремна болка	диария
Нарушения на кожата и подкожните тъкани				екзематозен дерматит, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			жажда	



В клинични проучвания с удължаване на лечението, при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 12 месеца за педиатричните пациенти на възраст между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се е променил.

Кумулативно, 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са били лекувани с монтелукаст най-малко в продължение на 3 месеца, 338 в продължение на 6 месеца и 534 пациенти в продължение на 12 месеца или повече. С удължаване продължителността на лечение, профилът на безопасност при тези пациенти не се е променил.

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години не се е променил при лечение с продължителност до 3 месеца.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, докладвани при постмаркетингова употреба и специфичните нежелани реакции са изброени по система-орган-клас в таблицата по-долу. Категориите по честота са изчислени въз основа на съответните клинични проучвания.

Системо-органни класове	Нежелана реакция	Честота*
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища†	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	повишена склонност към кървене	Редки
	тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия	Нечести
	чернодробна еозинофилна инфилтрация	Много редки
Психични нарушения	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включваща раздразнителност, безпокойство, тремор§)	Нечести
	нарушение на вниманието, нарушение на паметта, тик	Редки
	халюцинации, дезориентация, суицидни идеации и поведение (склонност към самоубийство), обсесивно-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(CSS) (вж. точка 4.4), белодробна еозинофилия	Много редки
Нарушения на стомашно-чревния тракт	диария‡, гадене‡, повръщане‡	Чести
	сухота в устата, диспепсия	Нечести



Хепатобилиарни нарушения	повишени нива на серумните трансминази (ALT, AST)	Чести
	хепатит (вкл. холестатичен, хепатоцелуларен или от смесен произход)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожните тъкани	обрив†	Чести
	поява на синини, уртикария, пруритус	Нечести
	ангиоедем	Редки
	еритема нодозум, еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Енурезис при деца	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия‡	Чести
	астения/изтощение, физическо неразположение, оток	Нечести
<p>*Честота: Определена за всяка нежелана реакция в зависимост от докладваните случаи в клинични проучвания: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).</p> <p>† Тази нежелана реакция съобщавана като много честа при пациенти, на лечение с монтелукаст е съобщавана също като много честа и при пациенти на лечение с плацебо в клинични проучвания.</p> <p>‡ Тази нежелана реакция съобщавана като честа при пациенти на лечение с монтелукаст е съобщавана също като честа и при пациенти на лечение с плацебо в клинични проучвания.</p> <p>§ Категория по честота: Редки</p>		

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.: +359 28903417, 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 в дози 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 телесно тегло при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинична картина и лабораторни резултати са в съответствие с профила на безопасност при възрастни педиатрични пациенти. В по-голямата част от съобщенията за предозиране не е имало нежелани реакции.



Симптоми на предозиране

Най-често наблюдаваните нежелани реакции 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 лечение 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 (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцити и еозинофилни гранулоцити. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови (CysLT) рецептори, намиращи се в дихателните пътища на човек и въздействат върху тях като причиняват бронхоспазъм, повишена секреция на мукус, съдов пермеабилитет и натрупване на еозинофили.

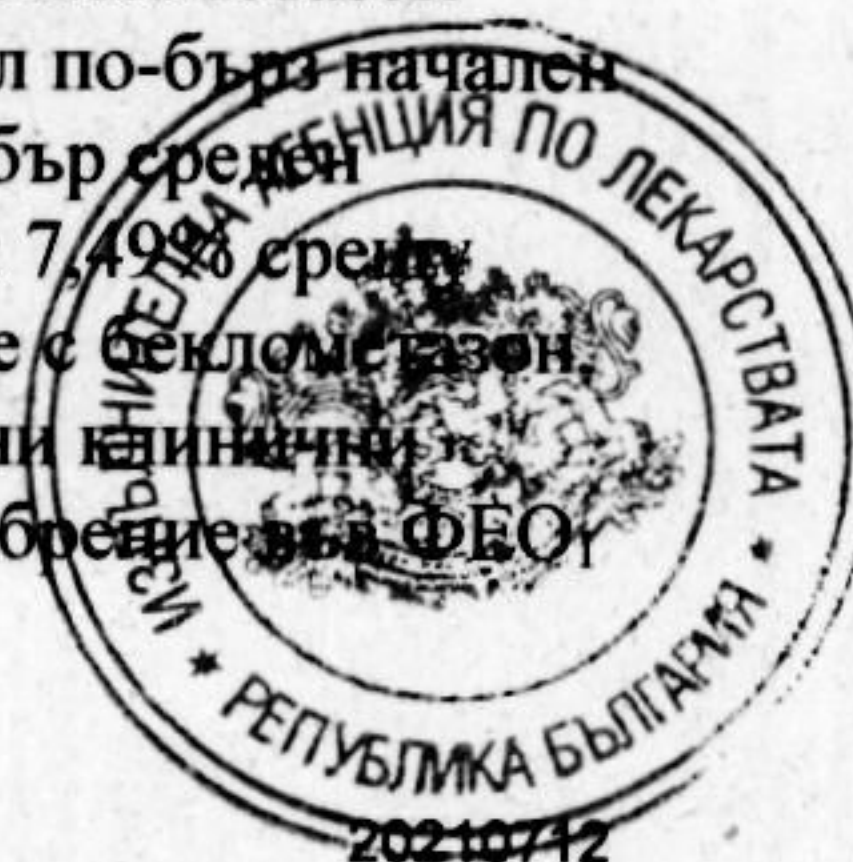
Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е активна съставка, която се прилага перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към CysLT₁ рецептора. В клинични проучвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния LTD_4 в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращия ефект, предизвикан от β -агонист е бил 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 хрчка). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст сравнен с плацебо понижава периферното натрупване на еозинофили и подобрява контрола на клиничните симптоми на астмата.

Клинична ефикасност и безопасност

В проучвания при възрастни, монтелукаст 10 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо е доказал значително подобрене в сутрешния форсиран експираторен обем за 1 минута (FEV₁) (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), АМ 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). Подобриеното в съобщаваните от пациентите симптоми през деня и нощта е било значително по-добро отколкото 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 micrograms два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, въпреки че в 12-седмично проучване 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, в сравнение с беклометазон, висок процент от пациентите на лечение с монтелукаст са достигнали подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите на лечение с беклометазон постигат подобрене във ФЕО₁



от приблизително 11% или повече над изходните стойност, докато приблизително 42% от пациентите на лечение с монтелукаст достигат същия отговор).

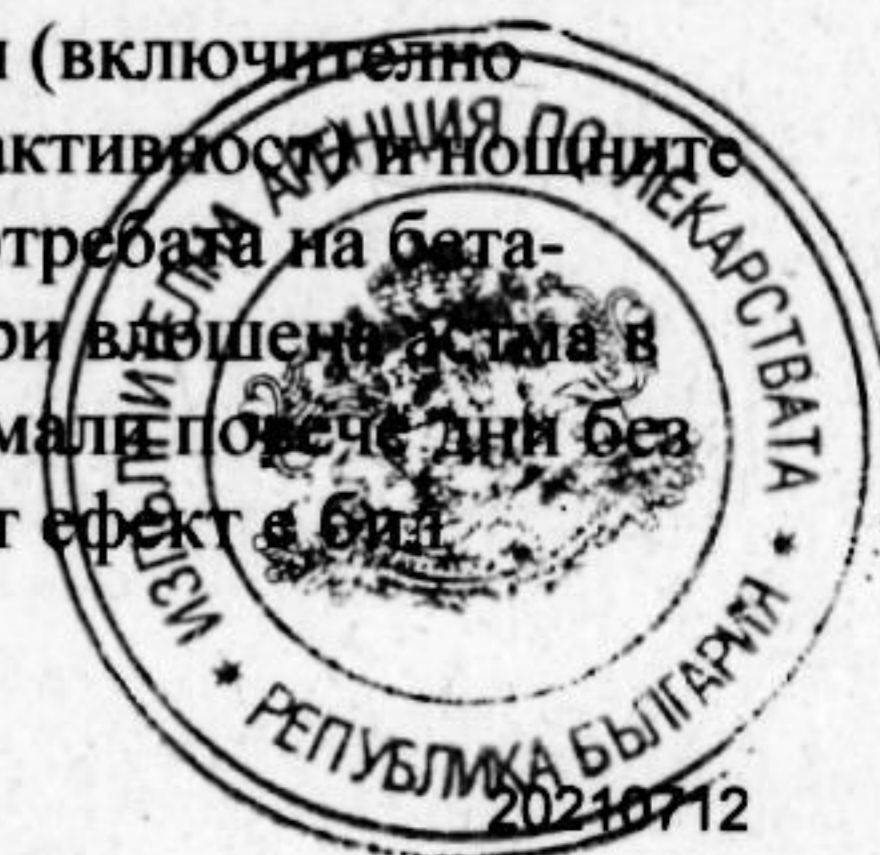
Педиатрична популация

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, прием монтелукаст 5 mg веднъж дневно сравнен с плацебо значително е подобрил дихателната функция (FEV₁ 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходната стойност; AM PEF 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойност) и намалява употребата на бета-агонисти "при необходимост" (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходните стойности).

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 процента на свободните от астма дни (САД), първичната крайна точка. Осреднено за 12-месеца терапевтичен период, процентът на САД се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата на лечение с монтелукаст и от 60,9 на 86,7 в групата на лечение с флутиказон. Разликата между двете групи в ЛС незначително повишила процентът на САД (-2,8 с 95% коефициент на доверителност от -4,7, -0,9), но в предварително определените граници за клинична неинфериорност. Монтелукаст и флутиказон са подобрили вариабилните за контрола върху астмата, оценени след 12-месечен терапевтичен период.

- FEV₁ е нараснал от 1,83 l на 2,09 l в групата на лечение с монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата на лечение с флутиказон. Междугруповата разлика по отношение на ЛС-незначително увеличение във FEV₁ е била -0,02 l, с 95% коефициент на доверителност от -0,06, 0,02. Предвиденото нарастване от изходните стойности в % за FEV₁ е било 0,6% в групата на лечение с монтелукаст и 2,7% в групата на лечение с флутиказон. Разликите за промени от изходните стойности в предвидени проценти за FEV₁ са били значими: -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 на лечение с монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата на лечение с флутиказон. Разликата между групите по отношение на процентите на дните с β-агонист е била значима: 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 периода на проучване е бил 17,8% в групата на лечение с монтелукаст и 10,5% в групата на лечение с флутиказон. Разликата между групите е била значима: 7,3% с 95% коефициент на доверителност на 2,9; 11,7.

В 12-седмично, плацебо контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години, монтелукаст 4 mg прилаган веднъж дневно е подобрил показателите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, без значение от съпътстващата контролираща терапия (инхалаторен/приложен с небулизатор кортикостероид или инхалаторен/приложен с небулизатор натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на каквато и да е контролираща терапия. Монтелукаст е подобрил дневните симптоми (включително кашлица, хрипове, дихателни проблеми и ограничения във физическата активност) и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Освен това, монтелукаст е намалил употребата на бета-агонисти "при необходимост", както и употребата на кортикостероиди при влошаване на астмата в сравнение с плацебо. Пациентите, които са получавали монтелукаст са имали повече дни без симптоми на астма в сравнение с пациентите на плацебо. Терапевтичният ефект е бил постигнат след първата доза.



В 12-месечно, плацебо контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg прилаган веднъж дневно значително ($p \leq 0,001$) е намалил годишното ниво на астматичните пристъпи в сравнение с плацебо (1,60 ГП спрямо 2,34 ГП съответно), [ГП определен като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи употребата на бета-агонист или кортикостероид (перорален или инхалаторен) или хоспитализация по повод астма]. Процентът на намаление на степента на ГП е бил 31,9%, с 95% коефициент на доверителност от 16,9; 44,1.

В плацебо контролирано проучване с 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 за повече от 12 месеца в доза 4 mg веднъж дневно или като серии от 12-дневни курсове, които са започвали с началото на интермитентните симптоми. Не са били наблюдавани значими различия в броя на астматичните епизоди между пациентите на лечение с 4 mg монтелукаст или плацебо, кулминиращи в астматичен пристъп, определен като астматичен епизод изискващ намесата на медицинско лице, като непланувано посещение при лекар, спешен център или болница, или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулно прилагани кортикостероиди.

Ефикасността на монтелукаст е била подкрепена при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години с екстраполация от установената ефикасност при пациенти на възраст 2 години или по-големи с астма и се базира на сходните фармакокинетични данни, както и на допускането, че хода на заболяването, патофизиологията и ефекта на лекарствения продукт са значително подобни при тази популация.

Значително намаление на провокираната от физическа активност бронхоконстрикция (ФПБ) е била доказана в 12-седмично проучване при възрастни (максимално понижение на ФЕО1 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности ФЕО1 44,22 min спрямо 60,64 min). Този ефект е бил траен в 12-седмичния период на проучването.

Освен това, намалението на ФПБ е било доказано и в едно краткосрочно проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на FEV₁ 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности на FEV₁ 17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът при двете проучвания е бил доказан в края на едnodневен дозов интервал.

При пациенти с аспиринова астма, които получават успоредно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст в сравнение с плацебо е довело до значимо подобрене в контрола на астмата (FEV₁ 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 проучвания, при които филмираните таблетки от 10 mg са прилагани независимо от времето на хранене.

С таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига 2 часа след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 62% 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.

Лекарствената форма на 4 mg гранули е биоеквивалентна на 4 mg таблетки за дъвчене когато се прилага на възрастни на гладно. При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години, C_{max} се постига 2 часа след приложение на гранулите. C_{max} е почти 2-кратно по-висок отколкото при възрастни получавали таблетки от 10 mg. Едновременното приложение на ябълкова каша или стандартна храна богата на мазнини заедно с гранулите, не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката на монтелукаст, определена с AUC (1225,7 спр. 1223,1 ng.hr/mL със и без ябълкова каша съответно и 1191,8 спр. 1148,5 ng.hr/mL със и без стандартна, богата на мазнини храна).

Разпределение

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

Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст при възрастни и деца в стационарно състояние не може 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 микросоми 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, плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита 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. Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност. 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 провеждани 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 телесно тегло дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). В проучванията 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 телесно тегло дневно (> 69 пъти над системната клинична експозиция) е било отбелязано леко намаление на телесното тегло на малките. В проучвания 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 били наблюдавани аномалии. Установено е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.

При еднократен перорален прием на дози до 5 000 mg/kg телесно тегло 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 телесно тегло 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 (Pearlitol 50C)
Хидроксипропилцелулоза (Klucel LF)
Натриев лаурилсулфат
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опакован в Claycoated kraft / LDPE / Al / Surlyn сашета в:

Картонени кутии от 7, 20, 28, 30 и 98 сашета.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20110527

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

Дата на първо разрешаване: 13 септември 2011 г.
Дата на подновяване: 20 април 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

