# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20080271
Разрешение № BG/MA/MP-42563
Одобрение № / 24-08-2018

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефира 5 mg таблетки за дъвчене
Ephyra 5 mg chewable tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*) (5,20 mg), който е еквивалентен на 5 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
5 mg таблетка за дъвчене: пъстророзова, с квадратна форма, с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна и "7425" от другата страна на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст е показан в лечението на астма като допълнителна терапия при пациенти от 6 до 14 години 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 да се използва като алтернативна терапевтична възможност към ниските дози кортикостероиди, за пациенти 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).

Освен това, монтелукаст е показан за профилактика на астма при пациенти от 6 до 14 години, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм индуциран от усилия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

<u>Дозировка</u>

*Педиатрична популация*

Този лекарствен продукт трябва да се дава на деца под контрола на възрастни. Дозата за тия пациенти в детска възраст от 6 - 14 години е една таблетка за дъвчене от 5 mg дневно, вечер. Ако се приема преди или по време на хранене, монтелукаст трябва да се приема 1 час преди или поне 2 часа след хранене. В тази възрастова група не е необходима адаптация на дозата.

*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 на възраст от 2 до 5 години 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.

*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).

Монтелукаст таблетки за дъвчене не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 5.1).

10 mg филмирани таблетки се прилагат на юноши на и над 15-годишна възраст и възрастни.
4 mg таблетки за дъвчене са предназначени за педиатрични пациенти между 2 и 5-годишна възраст.
За педиатрични пациенти, които имат проблем с приемането на таблетки за дъвчене е налична форма от 4 mg гранули.

*Специални популации*

При пациенти 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 момчета и момичета.

## 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



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

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 краткодействащи 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 намаляването 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 появата при техните пациенти на еозинофилия, 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 терапевтичния режим.

Ефира съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Това лекарство може да бъде опасно за хора с фенилкетонурия, тъй като съдържа аспартам, източник на фенилаланин.

## 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 препоръчваната 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 изпитвания 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 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.



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

## 4.6 Бременност и кърмене

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

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не са показали причинна връзка между приложението на монтелукаст и появата на малформации (т.е. дефекти на крайниците), за които има редки съобщения от световния пост-маркетингов опит.

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 се екскретира 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

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи, пациентите съобщават за 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 на възраст на и над 15 години
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 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:

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

- 4 mg гранули и таблетки за дъвчене при 1038 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 (≥1/100 до <1/10) са съобщавани следните нежелани реакции:



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

| Системо-органна класификация | Възрастни пациенти 15 години и по-възрастни (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 на възраст от 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 |
| **Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения** | | | | астма |
| **Нарушения на стомашно-чревния тракт** | коремна болка | | | |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** | | | | екзематозен дерматит, обрив |
| **Общи нарушения и ефекти 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 на възраст между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се е променил.
Общо, 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или по-дълго и 534 пациенти за 12 месеца и по-дълго. С продължаване на лечението, профилът на безопасност 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.

Следните нежелани лекарствени реакции са докладвани при пост-маркетингова употреба:

Честотата на нежеланите събития е подредена според конвенцията както следва: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до < 1/10), нечести (≥ 1/1000 до < 1/100), редки (≥ 1/10,000 до < 1/1000), много редки (< 1/10,000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

| Системо-органни класове | Термини за 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 |
| Нарушения на имунната система | Реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия | Редки |
| | Чернодробна еозинофилна инфилтрация | Много |

| | | |
|---|---|---|
| | | редки |
| Психични нарушения | Промени в сънищата включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, раздразнителност, тревожност, безпокойство, ажитация включително агресивно поведение или враждебност, депресия | Нечести |
| | Тремор | Редки |
| | Халюцинации, дезориентация, суицидни мисли и поведение | 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) | Много редки |
| Стомашно-чревни нарушения | Диария[‡], гадене[‡], повръщане[‡] | Чести |
| | Сухота в устата, диспепсия | Нечести |
| Хепатобилиарни нарушения | Повишени нива на серумните трансаминази (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 |
| | Ангиоедем | Редки |
| | Еритема нодозум, еритема мултиформе | Много редки |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия, миалгия включваща мускулни крампи | Нечести |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Пирексия | Чести |
| | Астения/отпадналост, слабост, оток | Нечести |

*Категория честота: определена за всяко понятие от нежеланите реакции, по честотата на докладите в клиничните проучвания: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1000), много редки (<1/10 000)

[†] Това нежелано събитие докладвано като много често сред пациентите, които са получавали монтелукаст е докладвано също като много често при пациенти, 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

<u>Съобщаване на подозирани нежелани реакции</u>
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 Грюев" № 8, 1303 София, тел.: +35 928903417, уебсайт: www.bda.bg.

## 4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация относно лечението на предозиране с монтелукаст. 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 изпитвания – 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. 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.

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: R03DC03

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. CysLT тип 1 ($CysLT_1$) 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).

Монтелукаст е активна съставка приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към $CysLT_1$ рецептора. В клинични изпитвания 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 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 изпитване лечението с монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка) и в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

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), 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). Подобрение 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 $ФЕО_1$: 5,43% среща

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, макар че за 12-седмично изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели съответно за $ФЕО_1$: 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 са достигнали подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон постигат подобрение във $ФЕО_1$ от приблизително 11% или повече над изходните стойност, докато приблизително 42% от пациентите, третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

В 8-седмично проучване при пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо значително е подобрил респираторната функция ($ФЕО_{1\ 8,71\%}$ 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-седмично 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 е по-лош от флутиказон в повишаването 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 повишила 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 намалелил 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 понижение 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 понижение в бронхоконстрикцията при усилие. Този ефект е бил постоянен през целия период от 12 седмици на изпитването. Намалението на бронхоконстрикцията при усилие също е било доказано 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 подобрение в контрола на астмата ($ФЕО_1$ 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 достига 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 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.

*In vitro* проучвания с човешки чернодробни микрозоми са показали, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Въз основа на по-нататъшни *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, плазмения клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-я 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 препоръчваната 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 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/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 били 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/m$^2$ и 30 000 mg/m$^2$ при мишки и плъхове), в проучване за максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчваната 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
Хидроксипропил целулоза
Железен оксид червен (E172)
Аромат на череши PHS-143671:
Малтодекстрин (царевичен) и модифицирано нишесте E1450 (восъчна царевица)
Аспартам (E951)
Натриев нишестен гликолат (царевичен), тип А
Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

2 години

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

### 6.5 Данни за 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 могат да бъдат пуснати в продажба.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползвания лекарствен продукт или отпадъчните материали от него 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 / РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

Регистрационен № 20080271

## 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



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *