

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ДОПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080269
Разрешение №	64305 / 09-01-2024
BG/MA/MP	
Обсържение №	

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ефира 10 mg филмирани таблетки  
Ephyra 10 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10,40 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е еквивалентно на 10 mg монтелукаст (*montelukast*).

#### Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 122,2 mg лактоза (като лактоза монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бежова, кръгла филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "93" от едната страна на таблетката и "7426" от другата.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст е показан за лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти на и над 15-годишна възраст с лека до умерено тежка персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързодействащите бета-агонисти, давани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата. При пациенти с астма, при които Ефира 10 mg филмирани таблетки е показана за лечение на астма, монтелукаст може също да облекчи симптомите на сезонен алергичен ринит.

Освен това монтелукаст е показан за профилактика на астма на и над 15-годишна възраст, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм, индуциран от усилия.

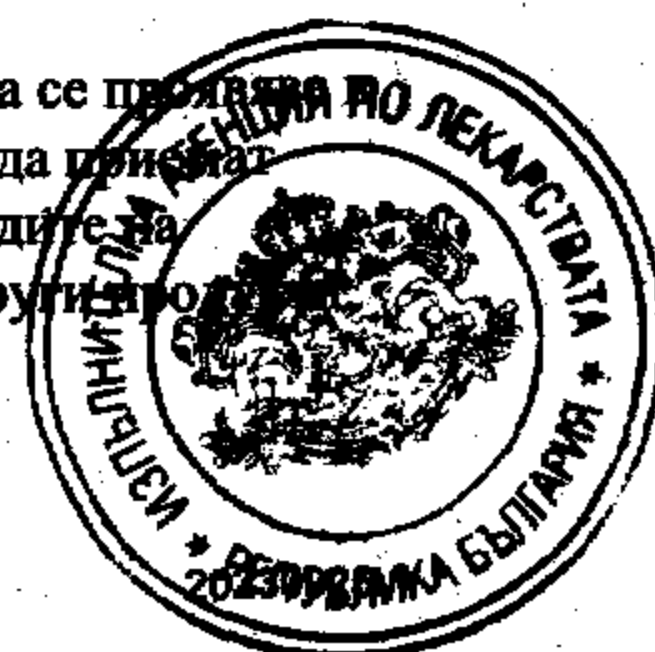
#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Препоръчителната доза за възрастни и юноши на възраст на и над 15 години с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит е една таблетка от 10 mg дневно, приемана вечер. Монтелукаст може да се приема със или без храна.

##### 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 периоди на влошаване на астмата. Монтелукаст не трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество монтелукаст.



### *Терапия с монтелукаст във връзка с друго лечение на астма*

Монтелукаст може да бъде добавен към вече съществуващия терапевтичен режим на пациента.

**Инхалаторни кортикостероиди:** Лечението с монтелукаст може да се използва като допълнителна терапия при пациенти, при които инхалаторните кортикостероиди плюс кратко действащи  $\beta$ -агонисти "при нужда" осигуряват неадекватен контрол на клиничните прояви. Когато лечението с монтелукаст се използва като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

### *Специални популации*

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст, такива с бъбречна недостатъчност или с леко до средно тежко чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Дозата е еднаква за мъже и жени.

### *Педиатрична популация*

Ефира 10 mg филмирани таблетки не се препоръчва за употреба при деца под 15-годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност (виж точка 5.1).

5 mg таблетки за дъвчене са предназначени за деца на възраст между 6 и 14 години.

4 mg таблетки за дъвчене са предназначени за деца на възраст между 2 и 5 години.

За педиатрични пациенти, които имат проблем с приемането на дъвчащи таблетки е налична формата от 4 mg гранули.

### Начин на приложение

Перорално приложение.

## **4.3 Противопоказания**

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

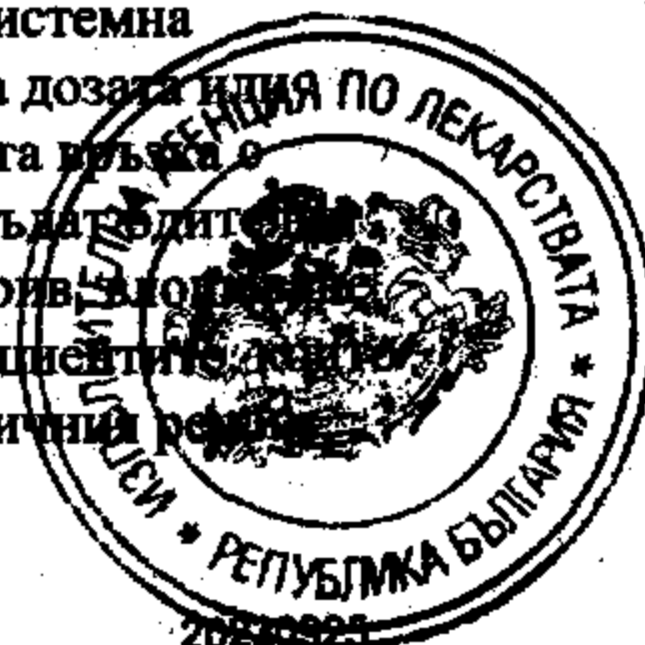
## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

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 кратко действащ инхалаторен  $\beta$ -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  $\beta$ -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва да бъде включван рязко като 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 предпазливи по отношение на появата на еозинофилия при техните пациенти, васкулитен обрив, злобни тумори, 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 на пациентите с аспиринова астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Съобщават се невро-психични събития, като промени в поведението, депресия и суицидност при всички възрастови групи пациенти приемачи монтелукаст (вж. точка 4.8). Симптомите могат да бъдат сериозни и продължителни ако лечението не бъде преустановено. Ето защо лечението с монтелукаст трябва да бъде прекратено ако се проявят невро-психични симптоми по време на терапията.

Предупредете пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат с повишено внимание за настъпване на невро-психични събития и ги инструктирайте да уведомят своя лекар, ако възникнат такива промени в поведението.

#### Помощни вещества

##### *Лактоза*

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

##### *Натрий*

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, 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 лечение използвани рутинно в профилактиката и хроничното лечение на астма. В клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза 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 намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9 е необходимо повишено внимание, особено при деца когато се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*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 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/феталното развитие.

Наличните данни от публикувани проспективни и ретроспективни кохортни проучвания, за оценка на големи вродени дефекти при употреба на монтелукаст при бременни жени, не установяват риск, свързан с лекарствения продукт. Наличните проучвания имат методологични ограничения, включително малка изследвана извадка, събиране на ретроспективни данни, в някои случаи, и несъпоставими контролни групи.

Монтелукаст може да се използва по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

##### Кърмене

Проучванията при шльхове са показали, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст/метаболитите се екскретират в кърмата.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само в случай на категорична необходимост.

#### 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, има съобщения 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 пациенти с астма (възрастни и юноши на възраст 15 и повече години)
- 10 mg филмирани таблетки - при приблизително 400 пациенти със сезонен алергичен ринит (възрастни и юноши на 15 и повече години)
- 5 mg таблетки за дъвчене - при приблизително 1 750 педиатрични пациенти с астма 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:

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

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



Системо-органен клас	Възрастни пациенти и юноши на възраст 15 и повече години (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст 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		коремна болка	диария
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 променя.

Кумулативно, 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. При продължително лечение, профилът на безопасност не се променя въобще при тези пациенти.

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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид:

Нежеланите реакции докладвани при постмаркетинговия опит са изброени според системо-органни класове и специфични нежелани реакции в таблицата по-долу. Категориите за честота са оценени въз основа на съответните клинични изпитвания

Честотата на нежеланите събития е подредена 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  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	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, ажитация включително агресивно поведение или враждебност, депресия психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойствие, тремор <sup>§</sup> )	Нечести
	Нарушение на вниманието, влошаване 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 <sup>†</sup> , гадене <sup>†</sup> , повръщане <sup>†</sup>	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 <sup>†</sup>	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
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Енуреза 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 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

§ Категория на честотата: 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](http://www.bda.bg).

### 4.9 Предозиране

В проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на пациенти в дози до 200 mg/дневно при възрастни пациенти 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.

#### Симптоми на предозиране

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.

#### Лечение на предозиране

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

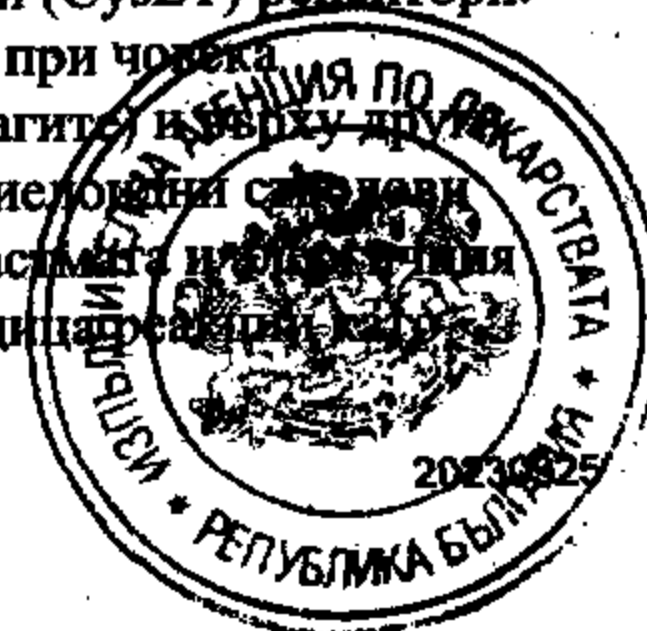
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

#### Механизъм на действие

Цистениловите левкотриени (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 (CysLT<sub>1</sub>) 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 клетки). Цистенил-левкотриените са свързани с патофизиологията на астма и ринит. При астма, медираните от левкотриените ефекти включват редица реакции,





бронхоспазм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили. При алергичен ринит, CysLT се освобождава от назалната лигавица след контакт с алергена по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и са свързани със симптомите на алергичния ринит. Интраназална провокация с CysLT доказва повишаване на интраназалното съпротивление и симптоми на назална обструкция.

#### Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е активна съставка приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични проучвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния LTD<sub>4</sub> в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращият 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) и в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

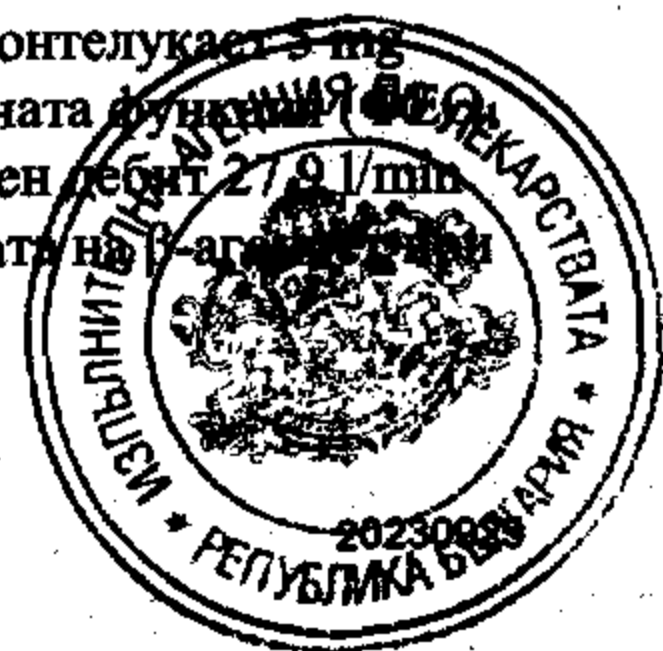
#### Клинична ефикасност и безопасност

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, 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 ФЕО<sub>1</sub>: 5,43% срещу 1,04%; употреба на β-агонист: -8,70% срещу 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 mcg два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор макар, че за 12-седмично изпитване беклометазон е осигурил по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели съответно за ФЕО<sub>1</sub>: 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 подобрене във ФЕО<sub>1</sub> от приблизително 11% или повече над изходните стойност, докато приблизително 42% от пациентите, третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

За оценка на симптоматичното лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни пациенти и юноши на и над 15-годишна възраст с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, е било проведено клинично проучване. В проучването таблетките монтелукаст от 10 mg прилагани веднъж дневно са демонстрирали статистически значимо подобрение в скората на дневните симптоми на ринит в сравнение с плацебо. Скорът на дневните симптоми на ринит е средното от скората от дневните назални симптоми (назална конгестия, ринорея, назален сърбеж) и скората на нощните симптоми (назална конгестия при събуждане, затруднено заспиване и събуждане през нощта). Общата оценка на алергичния ринит дадена от лекари и пациенти в сравнение с плацебо е била значително подобрена. Оценката на ефикасността при астма не е била основна цел в това изпитване.

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<sub>1</sub>: 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-агонисти (необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходната).





В 12-седмично проучване при възрастни е била демонстрирана значима редукция на бронхоспазм при усилие (максимално понижение на  $FEO_1$  22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; време необходимо за възстановяване до 5% от изходния  $FEO_1$  44,22 min. срещу 60,64 min.). Ефектът е останал постоянен през целия 12-седмичен период на изпитването. Редуцирането на бронхоспазма при усилие също е било демонстрирано в краткосрочно изпитване при пациенти на възраст между 6 и 14 години (максимално понижение на  $FEO_1$  18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване до 5% от изходния  $FEO_1$  17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът при двете проучвания е бил доказан в края на еднодневния дозов интервал.

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 ( $FEO_1$  8,55% срещу -1,74% промяна от изходния и намаление в общата употреба на  $\beta$ -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 максимална 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.

### Разпределение

Монтелукаст се свързва в повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение в стационарно състояние (*steady-state*) достига 8-11 литра. Проучванията 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.

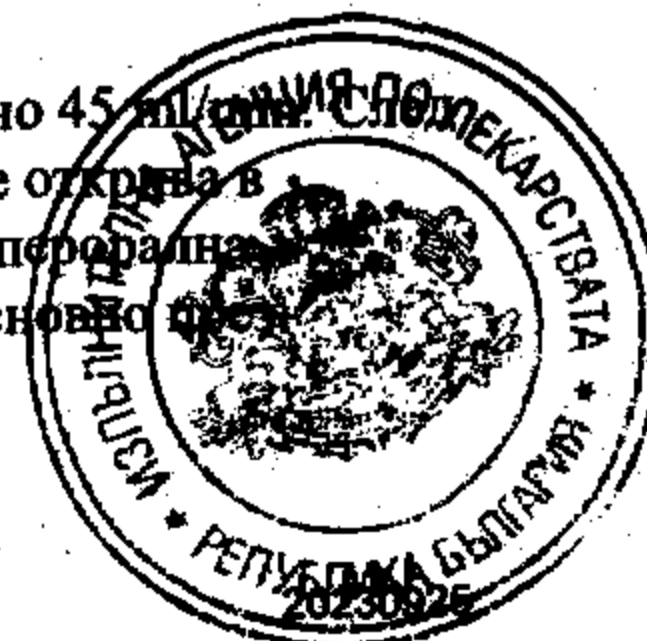
### Биотрансформация

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

Цитохром P450 2C8 е основният ензим в метаболизма на монтелукаст. Допълнително CYP 3A4 и 2C9 може да имат минимално участие, въпреки че итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е показал, че не променя фармакокинетичните параметри на монтелукаст при здрави доброволци, приемали 10 mg монтелукаст дневно. Базирайки се на *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, е било установено, че терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохром 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 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. Проучвания 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 до 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни) се наблюдава понижаване 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 били 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 се наблюдавали 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 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<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове), в проучване за максимална доза не са били 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**

Ядро на таблетката:

Натриев лаурилсулфат

Лактоза монохидрат

Хидроксипропилцелулоза

Прежелатинизирано нишесте (царевично)

Натриев нишестен гликолат (царевичен) тип А

Магнезиев стеарат

Таблетно покритие:

Опадрай 20A23676 Жълто, съдържаща:

Хидроксипропилцелулоза

Хипромелоза



Титанов диоксид (E171)  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Не се изискват специални условия на съхранение. Блистерите да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Алуминиево – алуминиеви блистери:

Ефира 10 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 и 100 и 120 таблетки и календарни опаковки от 7, 14, 28, 56 и 98 таблетки.

Не всички видове опаковки могат 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**

Reg. № 20080269

## **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**

