

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене  
Monkasta 4 mg chewable tablets

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 4 mg монтелукаст (montelukast) като монтелукаст натрий (като montelukast sodium).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:  
Всяка таблетка за дъвчене съдържа 1,2 mg аспартам

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6,1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Розови, мраморни, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки, със скосени краища и надпис 4 от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Монкаста е показан за лечение на астма като допълнителна терапия за тези пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека до умерена персистираща астма, които не се повлияват адекватно от инхалаторни кортикостероиди и при такива, при които  $\beta$ -агонисти с бързо действие прилагани „при нужда“ не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Монкаста може да бъде също и алтернативна възможност за лечение към инхалаторни кортикостероиди в ниски дози при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, които не са имали наскоро сериозни астматични пристъпи, които да изискват употребата на перорален кортикостероид и при такива, при които е доказано, че не са в състояние да използват инхалаторни кортикостероиди (виж Раздел 4,2).

Монкаста е показан също и за профилактика на астма при пациенти на възраст 2 и повече години, при които преобладаващият компонент е бронхоспазм в резултата на физическо натоварване.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

#### Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Монкаста по отношение на параметрите за контрол на астмата се наблюдава в рамките на един ден. Пациентите трябва да се съветват да продължат да приемат Монкаста дори и когато астмата им е под контрол, както и в периодите на влошаване на астмата.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20080133
Разрешение №	11-23071 / 31.07.2017
Одобрение №	...../.....



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или леко до умерено чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е еднаква при пациенти от мъжки и женски пол.

Монкаста като възможност за алтернативно лечение на инхалаторни кортикостероиди в ниска доза при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена, персистираща астма. Употребата на монтелукаст като възможност за алтернативно лечение на инхалаторни кортикостероиди в ниски дози при деца с лека, персистираща астма трябва да се предприеме при пациенти, при които не са имали наскоро тежък астматичен пристъп, който да изисква перорална употреба на кортикостероид и които са показали, че не са в състояние да използват инхалаторни кортикостероиди (виж точка 4.1). Леката, персистираща астма се определя като астматични симптоми, които се проявяват по-често от веднъж седмично, но по-малко от веднъж дневно и нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-малко от веднъж седмично и нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се достигне задоволителен контрол на астмата при проследяването (обикновено в рамките на един месец), трябва да се прецени нуждата от допълнителна или различна противовъзпалителна терапия на астмата, основана на системата „стъпка по стъпка”. Пациентите трябва периодично да бъдат оценявани за контрола на тяхната астма.

Монкаста като профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които преобладаващ компонент е бронхоспазъм, индуциран от физическо усилие

При 2 до 5 годишни пациенти, бронхоспазъм, индуциран от физическо усилие може да бъде преобладаваща проява на персистираща астма, която изисква лечение с инхалиране на кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени след 2 до 4 седмици от лечението с монтелукаст. Ако не бъдат достигнати задоволителни резултати, допълнителна или различна терапия трябва да бъде обмислена.

Лечение с Монкаста във връзка с друго лечение на астма

Когато лечението с Монкаста се прилага като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, Монкаста не трябва рязко да се замества с инхалаторни кортикостероиди (виж точка 4.4).

Други налични концентрации/фармацевтични форми:

Предлагат се и таблетки от 10 mg за възрастни и юноши на възраст на и над 15 години. Предлагат се таблетки за дъвчене от 5 mg за педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години.

**Начин на приложение**

Този лекарствен продукт се прилага при деца под наблюдението на възрастен. Дозировката за педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приета вечер. Монкаста трябва да бъде приет 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозата при тази възрастова група. Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене 4 mg не е била оценена при педиатрична популация под 2 годишна възраст.

**4.3 Противопоказания**

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





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на острите пристъпи на астма и да пазят налични техните обичайни действащи лекарствени продукти за спешна помощ за такива случаи. При възникване на остър пристъп трябва да се приложи инхалаторен  $\beta$ -агонист с бързо действие. Пациентите трябва да потърсят съвета на техния лекар при първа възможност, ако се нуждаят от повече инхалации с бързодействащия  $\beta$ -агонист отколкото обикновено.

Монкаста не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че дозата на пероралните кортикостероиди може да се редуцира при едновременно приложение с монтелукаст.

В редки случаи, пациентите на терапия с противоастматични средства, включително монтелукаст могат да развият системна еозинофилия, понякога може да се развият и клинични признаци на васкулит съответстващ на Churg-Strauss синдром, състояние, което често изисква терапия със системни кортикостероиди. Обикновено тези случаи, но не винаги обаче, се свързват с намаляване или спиране на пероралната кортикостероидна терапия. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с поява на синдрома Churge-Strauss не може нито да се изключи, нито да се потвърди.

Лекарите трябва да бъдат внимателни за развитието на еозинофилия, васкулитен обрив, влошени белодробни симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия при техните пациенти. Пациентите, които развият тези симптоми трябва да се преоценят и да се преосмисли режима на лечението им.

Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не са установени при педиатрични пациенти, на възраст под 2 години.

*Специална информация за някои от помощните вещества.*

Монкаста съдържа аспартам. Съдържа източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за деца с фенилкетонурия.

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да се прилага с други рутинни терапии, използвани за профилактика и продължително лечение на астма. В проучванията за лекарствените взаимодействия, препоръчителната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, орални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) при монтелукаст се намалява приблизително с 40% при пациенти с едновременен прием на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира чрез CYP 3A4, се изисква повишено внимание, най-вече при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, такива като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* изследванията показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Обаче данните за клинично проучване за взаимодействията лекарство-лекарство, включващи монтелукаст и розиглитазон (пробен субстрат, представителен за лекарствени продукти, основно метаболизирани чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не потиска CYP 2C8. Затова не се очаква монтелукаст подчертано да повлияе на метаболизма на лекарствени



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

продукти, които се метаболизират чрез този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Проучванията при животни не показват увреждащи ефекти по отношение на ефектите върху бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничените данни от наличната база данни при бременни не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (например дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в световен мащаб след пускане на лекарствения продукт на пазара.

Монкаста може да се употребява по време на бременност само ако това е несъмнено наложително.

##### Кърмене

Проучванията при плъхове показват, че монтелукаст се излъчва в кърмата (виж точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешката кърма.

Монкаста може да се употребява при жени, които кърмят само ако се приеме, че това е несъмнено наложително.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква монтелукаст да повлиява върху способността на пациентите да шофират или работят с машини. В много редки случаи обаче отделни пациенти са съобщавали за сънливост или замаяност.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции които могат да възникнат по време на лечението с монтелукаст се класифицират в следните групи в зависимост от честотата:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10000$  to  $< 1/1000$ )

Много редки ( $< 1/10000$ )

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Монтелукаст е оценяван при клинични проучвания 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 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години.

Следните нежелани лекарствени реакции свързани с лекарствения продукт при клиничните проучвания са съобщавани като чести ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) при пациенти, лекувани с монтелукаст и са по-чести от случаите при пациентите, приемали плацебо:

Системно-органен клас	Възрастни пациенти на 15 и повече	Педиатрични пациенти на възраст 6	Педиатрични пациенти на възраст 2
SmPCPII025482/1	– Updated:		





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

	години (Две 12-седмични проучвания; n=795)	до 14 години (Едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48-седмично проучване; n=278)
<i>Нарушения на нервната система</i>	главоболие	главоболие	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	коремна болка		коремна болка
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>			жажда

При продължително лечение в клиничните проучвания с ограничен брой пациенти до 2 години при възрастни и до 12 месеца при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, профилът на безопасност не се променя.

Най-общо, 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст за поне 3 месеца, 338 за 6 месеца или по-дълго и 534 пациента за 12 месеца или по-дълго. При продължителното лечение, профилът на безопасност не се е променил и при тези пациенти също.

#### *Опит след пускане на пазара*

Нежеланите реакции докладвани след пускане на пазара са изброени чрез системно органна класификация и специфичен термин за нежелана реакция, в таблицата по долу. Категориите по честота са оценени на базата на налични клинични изпитвания.

Системно органен клас	Категория по честота	Нежелана реакция
<i>Инфекции и инфестации</i>	Много чести	Инфекции на горния респираторен тракт
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>	Редки	Повишена склонност към кръвене
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести	реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия
	Много редки	Чернодробна еозинофилна инфилтрация
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, раздразнителност, тревожност, безпокойство, възбуда включително агресивно поведение или враждебност, депресия,
	Редки	тремор



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

	Много редки	Халюцинации, дезориентация, мисли за самоубийство и суицидно поведение
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нечести	замаяност, сънливост, парестезии/хипоестезия, гърчове
<i>Сърдечни нарушения</i>	Редки	палпитации
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Нечести	епистаксис
	Много редки	Синдром на Churg-Strauss (CSS) (виж точка 4.4)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Диария, гадене, повръщане
	Нечести	Сухота в устата, диспепсия
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Чести	повишаване на нивата на серумните трансаминази (ALT, AST)
	Много редки	хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен, и смесен тип чернодробни увреждания)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	Обрив
	Нечести	синини по кожата, уртикария, пруритус
	Редки	ангиоедем
	Много редки	еритема нодозум
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан</i>	Нечести	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи
<i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение</i>	Чести	Пирексия
	Нечести	астения/умора, неразположение, едем

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозиране с монтелукаст. При проучвания при хронична астма, монтелукаст е прилаган в дози до 200 mg/дневно при възрастни пациенти за 22 седмици и при краткотрайни проучвания в дози до 900 mg/дневно при пациенти за приблизително една седмица без клинична значимост на нежеланите реакции.

Има съобщения за остро предозиране след пускане на лекарствения продукт на пазара и при клиничните проучвания с монтелукаст. Това включва съобщения при възрастни и деца за дози от 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечно дете). Наблюдаваните клинични и лабораторните находки съответстват на профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. Не е имало нежелани лекарствени реакции при болшинството от пациенти, при които е съобщено за предозиране. Най-често възникналите нежелани лекарствени реакции са съответствали на профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст може да се диализира чрез перитонеална- или хемодиализа.





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарствени продукти за системно приложение при обструктивни заболявания на дихателните пътища, левкотриенов рецепторен антагонист. АТС код: R03DC03.

#### Механизъм на действие

Цистеинил левкотриените (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите рецептори (CysLT), които се намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват редица реакции на въздухоносните пътища, включително бронхоспазъм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинфилно въвличане.

Монтелукаст е орално активно вещество, което, прието перорално се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора CysLT<sub>1</sub>.

#### Фармакодинамични ефекти

При проведените клинични проучвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията предизвикана от инхалиран LTD<sub>4</sub> в дози от 5 mg. Бронходилатация е отчетена в рамките на два часа след перорално приложение. Бронходилатацията причинена от β-агонисти е била адитивна на тази причинена от монтелукаст. Лечението с монтелукаст потиска двете ранната- и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължащи се на антигенно провокиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, понижава периферните кръвни еозинофили при възрастни и при педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст значително понижава еозинофилите във въздухоносните пътища (измерени в храчките). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферното кръвообръщение и подобрява клиничния контрол на астмата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В проучванията при възрастни, монтелукаст 10 mg еднократно дневно, сравнен с плацебо, е показал значително подобряване на сутрешния ФЕО<sub>1</sub> (10,4% към 2,7% промяна от изходната стойност), сутрешната скорост на върховия експираторен обем (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна от изходната стойност) и значително понижаване употребата на β-агонисти (-26,1% спрямо -4,6% промяна от изходната стойност). Значително подобрява споделените от пациента дневни и нощни астматични симптоми в сравнение с плацебо.

Проучвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходната стойност за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст, в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО<sub>1</sub>: 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β-агонисти: -8,70% спрямо 2,64%).

Сравнен с инхалационен беклометазон (200 μg два пъти дневно устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че при проучване за 12 седмици, беклометазон осигурява по-голям среден терапевтичен ефект (% промяна от изходната стойност при монтелукаст в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО<sub>1</sub>: 7,49% спрямо 13,3%; употреба на β-агонисти: -28,28% спрямо -43,89%).

Все пак, в сравнение с беклометазон, голям процент от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон достигат подобрене на ФЕО<sub>1</sub> с приблизително 11% или повече над изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат същия отговор).



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

При 12-седмично, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години, монтелукаст 4 mg еднократно дневно подобрява параметрите на контрола на астмата в сравнение с плацебо, независимо от едновременната контролираща терапия (инхалаторни/небулирирани кортикостероиди или инхалаторен/небулириран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на никаква друга контролираща терапия. Монтелукаст подобрява симптомите през деня (включително кашлица, хрипове, затруднено дишане и ограничаване на активността) и симптомите през нощта в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява употребата „при нужда“ на  $\beta$ -агонисти и кортикостероидните препарати за криза при влошаване на астмата, в сравнение с плацебо. При пациентите, приемащи монтелукаст дните със симптоми на астма са по-малко в сравнение с приемащите плацебо. Терапевтичен ефект е постигнат още след първата доза.

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (EIB) се демонстрира в 12-седмично проучване при възрастни (максимален спад на ФЕО1 22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; период за възстановяване до 5% от изходните ФЕО1 44,22 мин срещу 60,64 мин). Този ефект е постигнат през целия 12-седмичен период. Намалението на EIB се демонстрира също и в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти между 6 и 14 години (максималния спад на ФЕО1 18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване до 5% от изходните ФЕО1 17,76 мин и 27,98 мин). Ефектът в двете проучвания е демонстриран в края на дозов интервал еднократно дневно.

При пациенти с чувствителна към аспирин астма, приемащи като придружаващо лечение инхалаторни и / или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, води до значително подобрение на контрола върху астмата (FEV<sub>1</sub> 8,55% срещу -1,74% промяна от изходните нива и намаляване в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходните нива).

#### Педиатрична популация

В 12-месечно, плацебо-контролирано проучване при деца на възраст от 2 до 5 години с лека астма и епизодични обостряния, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ( $p \leq 0,001$ ) намалява годишната честота на епизодите на обостряне на астма (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ към 2,34 ЕЕ, съответно) [ЕЕ се дефинира като  $\geq 3$  последователни дни със симптоми през деня, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалаторни) или хоспитализация поради астма]. Процентното намаление в годишната ЕЕ честота е 31,9% с 95%CI от 16,9; 44,1.

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява дихателната функция (ФЕО1 8,71% срещу 4,16% промяна от изходното ниво; сутрешен PEF 27,9 L/min срещу 17,8 L/min промяна от изходното ниво) и намалява употребата „при нужда“ на  $\beta$ -агонисти (-11,7% срещу +8,2% промяна от изходното ниво).

12-месечно проучване, сравняващо ефикасността на монтелукаст и инхалаторния флутиказон за контролиране на астмата при деца на възраст 6 до 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст показва не по-лош ефект от флутиказон при повишаване процента на дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs). През 12-месечния период на лечение, средният процент на RFDs се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 на 86,7 в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS средно повишение на процента RFDs при астма е - 2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9. Както монтелукаст така и флутиказон също подобряват контрола при астма на вторични променливи, оценени през 12-месечния лечебен период.

- ФЕО1 се е повишил от 1,83 L на 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS средно повишение на ФЕО1 е 0,02 L с 95% CI от -0,06; 0,02. Средното повишение от изходните нива на предизвиканата





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

стойност на ФЕО1 е 0,6% при групата монтелукаст и 2,7% - при флутиказон групата. Разликата в LS стойностите за промяна от изходното ниво в % предвидено ФЕО1 е - 2,2% с 95% CI от -3,6; 0,7%.

- Процентът на дните с употреба на  $\beta$ -агонисти намалява от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 до 12,8 при флутиказон. Междугруповата разлика в LS стойностите за % дни с употреба на  $\beta$ -агонисти е 2,7 с 95% CI от 0,9, 4,5.
- Процентът на пациенти с пристъпи на астма (като астматичен пристъп се определя като периодът на влошаване на астмата, изискващ лечение с перорални кортикостероиди, непланирана визита в кабинета на лекаря или спешно отделение или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; отношение на вероятностите (95% CI) равно на 1,38 (1,04, 1,84).
- Процентът пациенти, приемащи системни (главно перорални) кортикостероиди през периода на проучването е 17,8% в групата на монтелукаст и 10,5% в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS стойностите е 7,3% при 95% CI от 2,9;11,7.

При плацебо контролирано проучване при пациенти между 6-месечна и 5-годишна възраст, които са показвали интермитентна, но не персистираща астма, лечението с монтелукаст е продължило 12 месеца, или веднъж дневно 4 mg, или като серия от 12-седмичен курс, като всеки започва в момента на започване на симптомите на интермитиращата астма. Не е наблюдавана значителна разлика между пациентите лекувани с монтелукаст 4 mg или плацебо в броя на астматичните епизоди, проявяващи се с астматични пристъпи, определяни като астматични епизоди, изискващи използването на медицински ресурси, като спешна визита на лекарския кабинет, спешното отделение или болницата, или лечение с перорално, интравенозно, или интрамускулно приложение на кортикостероиди.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) за филмираните таблетки от 10 mg се достига за три часа ( $T_{max}$ ), след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64%. Оралната бионаличност и  $C_{max}$  не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността бяха демонстрирани в клинични проучвания, където филмираните таблетки от 10 mg бяха приемани независимо от времето за хранене.

С таблетките за дъвчене от 5 mg  $C_{max}$  се достига два часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73% и се намалява до 63% от стандартното хранене.

След приложението на таблетките за дъвчене от 4 mg при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години на гладно,  $C_{max}$  се достига 2 часа след приложението. Средната  $C_{max}$  е 66% по-висока докато средната  $C_{min}$  е по-ниска отколкото при възрастни пациенти, получаващи таблетките от 10 mg.

### Разпределение:

Монтелукаст се свързва с повече от 99% с плазмените протеини. Равновесната концентрация на обема на разпределение на монтелукаст достига средно 8-11 литра. Проучванията при плъхове с радиомаркиран монтелукаст, показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

### Биотрансформация:



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучванията в терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст не са измерими в равновесно състояние при възрастни и деца.

*In vitro* изследванията при които са използвани човешки чернодробни микрозоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микрозоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите към терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

**Елиминиране:**

Плазменният клирънс на монтелукаст при здрави доброволци е приблизително 45 ml/min. След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0.2% е открито в урината. Това, свързано с определената перорална бионаличност на монтелукаст показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.

**Характерни особености при пациенти:**

Не е необходима корекция на дозировката при пациенти в старческа възраст, или при такива с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Проучвания при пациенти с бъбречно увреждане не са провеждани. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират преди всичко чрез жлъчката, не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-кратно превишаващи препоръчителната доза при възрастни) е наблюдавано намаляване на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при приложение на препоръчителната доза от 10 mg еднократно дневно.

**5.3 Предклинични данни за безопасност**

В проучванията при животни за токсичност са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни, нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти системната експозиция при клинична доза). При проучванията при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната системна експозиция с повече от 24 пъти. В проучване на женския фертилитет при плъхове е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти клиничната системна експозиция). В проучване със зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответните контролни животни при приложение на доза >24-кратно превишаваща клинична системна експозиция, наблюдавана при клинична доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната дневна доза при възрастен човек (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти основано на системната експозиция).





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Монтелукаст не е бил мутагенен в *in vitro* и *in vivo* изследванията, нито туморогенен при гризачи.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)  
 Микрокристална целулоза  
 Кроскармелоза натрий  
 Хидроксипропилцелулоза  
 Аспартам (E951)  
 Железен оксид, червен (E172)  
 Аромат на боровинка (също съдържащ глицерил триацетат (E1518))  
 Магнезиев стеарат

### 6.2 Несъвместимости

Не са приложени.

### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпазва от светлина.

### 6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистер: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 или 200 таблетки за дъвчене в картонена кутия.  
 Не всички опаковки могат да са на пазара.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080133

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

23.07.2008

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Април 2013

