

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монкаста 5 mg таблетки за дъвчене  
Monkasta 5 mg chewable tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Раз. № ..... <i>200 80 134</i>	Разрешение № ..... <i>31.07.2015, 11-23048</i>
Одобрение № ..... / .....	

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 5 mg монтелукаст (montelukast) като монтелукаст натрий (като montelukast sodium).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 1,5 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 5 от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Монкаста е показан за лечение на астма като допълнителна терапия за пациенти на възраст от 6 до 14 години с лека до умерена персистираща астма, които не се повлияват адекватно от инхалаторни кортикоステроиди и при такива, при които β-агонисти с бързо действие прилагани „при нужда“ не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Монкаста може да бъде също и алтернативна възможност към инхалаторните кортикоステроиди в ниски дози при пациенти с лека персистираща астма, които не са имали насокор сериозни астматични пристъпи, които да изискват употребата на перорален кортикоสเตроид и при такива, при които е доказано, че не са в състояние да използват инхалаторни кортикостеоиди (виж точка 4.2).

Монкаста е показан също и за профилактика на астма при педиатрични пациенти на 6 и повече години, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм в резултата на физическо усилие.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

#### Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Монкаста по отношение на параметрите за контрола 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.



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.

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена, персистираща астма. Употребата на монтелукаст като възможност за алтернативно лечение на инхалаторни кортикоステроиди в ниски дози при деца с лека, персистираща астма трябва да се предприеме при пациенти, при които не са имали насърочно тежък астматичен пристъп, който да изисква перорална употреба на кортикостероид и които са показвали, 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.

#### 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 замества инхалаторните кортикостероиди (виж точка 4.4).

#### Други налични концентрации/фармацевтични форми:

Предлагат се и таблетки от 10 mg за възрастни и юноши на 15 годишна възраст и по-възрастни.

#### Начин на приложение

Дозировката за педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст е една таблетка за дъвчене от 5 mg дневно, която се приема вечер. Монкаста трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозата за тази възрастова група.

#### **4.3 Противопоказания**

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

#### **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 обичайни действащи лекарствени продукти за спешна помощ за такива случаи. При възникване на остръ пристъп трябва да се приложи инхалаторен β-агонист с бързо действие. Пациентите трябва да потърсят съвета на техния лекар при първа възможност, ако се нуждаят от повече инхалации с бързодействащия β-агонист отколкото обикновено.

Монкаста не трябва рязко да замести инхалаторни или перорални 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 развити и клинични



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

признания на васкулит съответстващ на Churg-Strauss синдром, състояние, което често изиска терапия със системни кортикоステроиди. Обикновено тези случаи, но не винаги обаче, се свързват с намаляване или спиране на оралната кортикостероидна терапия. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с появя 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, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, диоксин 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 изиска 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 от 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 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст подчертано да повлияе на метаболизма на лекарствените продукти, които се метаболизират чрез този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

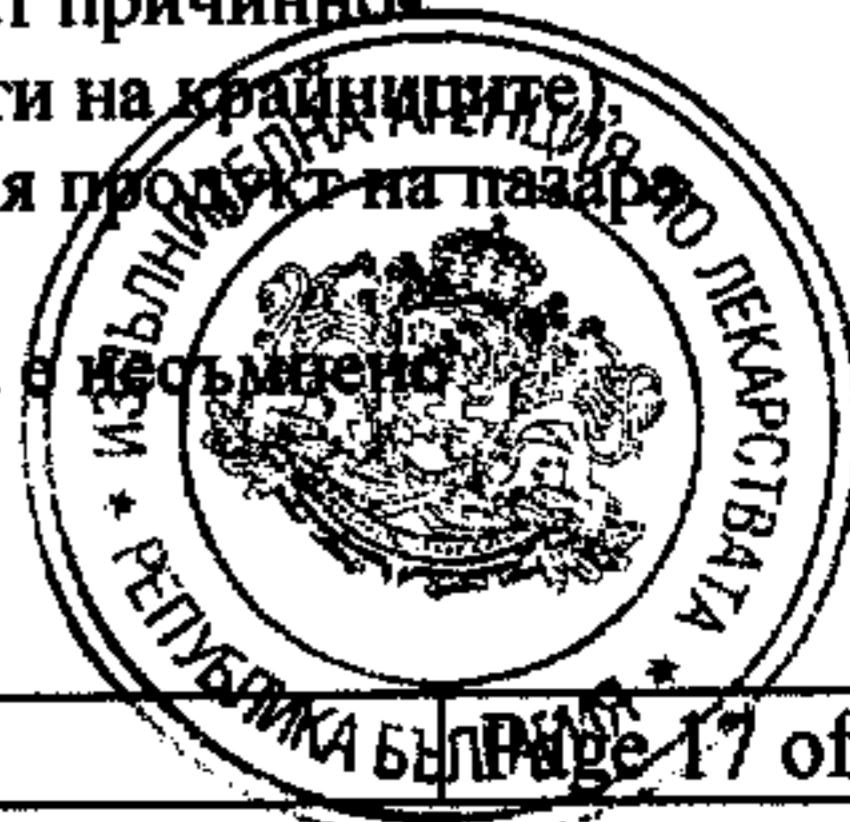
#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

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

Ограничните данни от наличната база данни при бременно не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформациите (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 когато това е **необходимо** наложително.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

#### Кърмене

Проучванията при пътници 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 замайване.

#### 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 ( $\geq 1/1 000$  to  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10 000$  to  $< 1/1 000$ )

Много редки ( $< 1/10 000$ )

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 и юноши на възраст от 6 до 14 години и
- 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-органини класове	Възрастни пациенти на 15 и повече години (Две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст 6 до 14 години (Едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48-седмично проучване; n=278)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие	
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка		коремна болка
Общи нарушения и			жажда



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

състояния на мястото на приложение			
------------------------------------	--	--	--

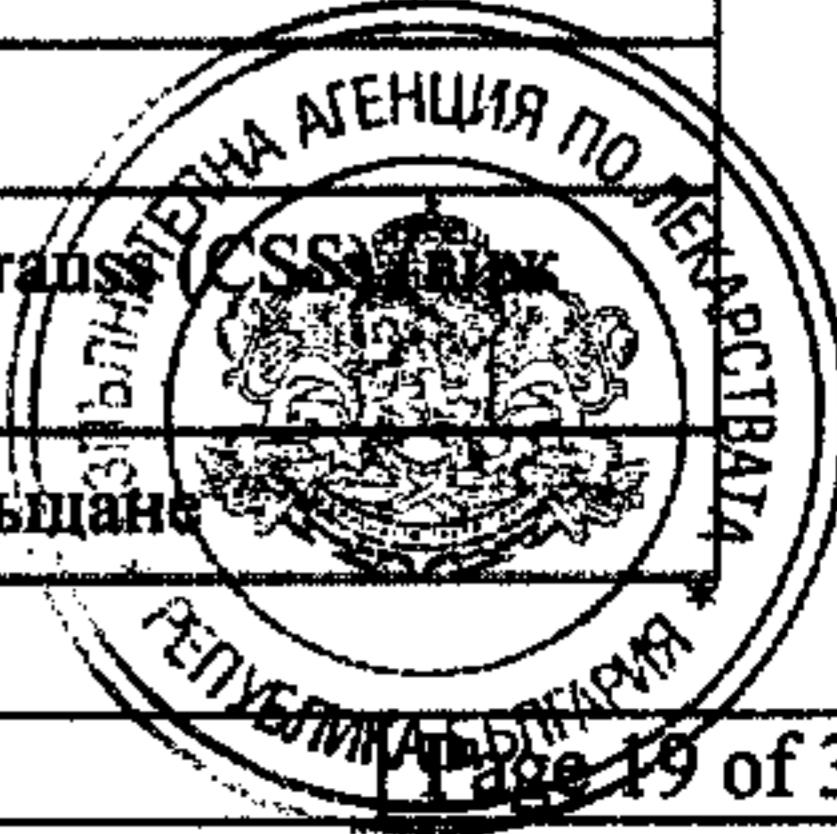
При продължително лечение в клиничните проучвания с ограничен брой пациенти до 2 години при възрастни и до 12 месеца при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, профилът на безопасност не се променя.

Най-общо, 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст 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 кървене
<i>Нарушения на имунната система</i>	Нечести	реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия
	Много редки	Чернодробна еозинофилна инфильтрация
<i>Психични нарушения</i>	Нечести	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, соннамбулизъм, раздразнителност, тревожност, беспокойство, възбуда включително агресивно поведение или враждебност, депресия,
	Редки	тремор
	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, гръден и медиастинални нарушения</i>	Нечести	епистаксис
	Много редки	Синдром на Churg-Strauss (CSS) (включително точка 4.4)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Диария, гадене, повръщане



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

	Нечести	Сухота в устата, диспепсия
<i>Хепато-билиарни 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, пруригус
	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 ефекти 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 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 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 чред перitoneална- или хемодиализа.

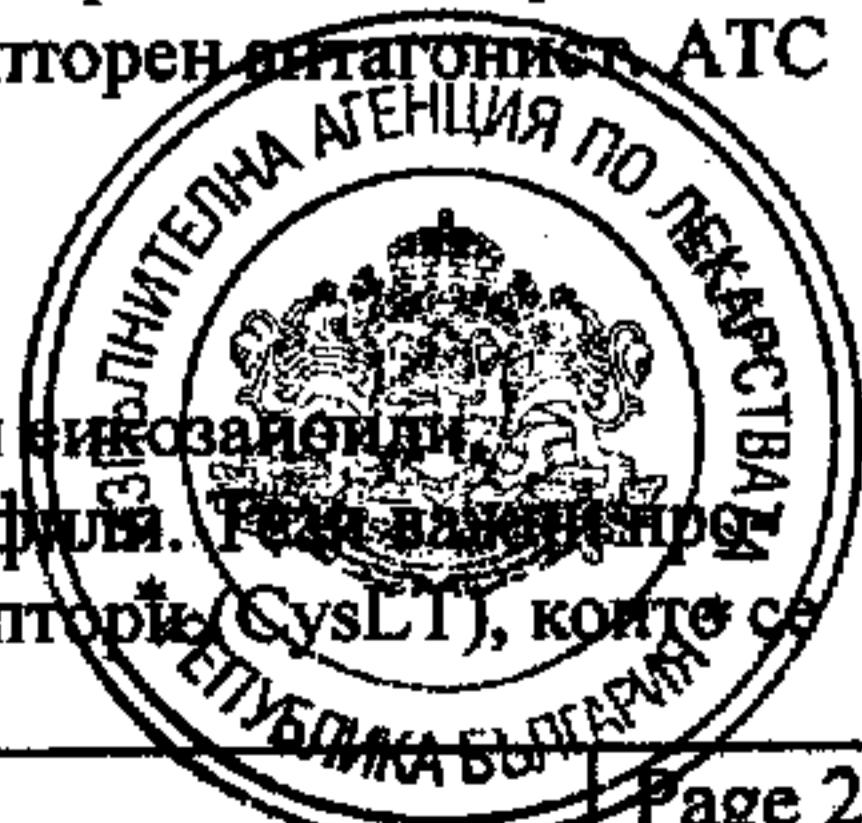
### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 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 агенти, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Рецепторите на астматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите рецептори (CysLT), които са



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

намират във въздухносните пътища на човека и включват редица реакции на въздухносните пътища, включително бронхоспазъм, лигавична секреция, съдова пропускливо и еозинфилно въвличане.

Монтелукаст е 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 въздухносните пътища (измерени в храчките). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферното кръвообъщение 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 еспираторен 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 нощи 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%; употребата 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).

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 (инхараторни/небулиризани кортикоидтероиди или инхараторен/небулиризиран 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 β-агонисти и кортикоидните препарати за криза при влошаване на астмата, в сравнение с плацебо. Пациентите, приемащи монтелукаст дните със симптоми на астма са по-малко в сравнение с приемащите плацебо. Терапевтичен ефект е постигнат още след първата доза.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (ЕІВ) 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 ЕІВ 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 кортикоステроиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, води до значително подобреие на контрола върху астмата (FEV<sub>1</sub> 8,55% срещу -1,74% промяна от изходните нива и намаляване в общата употреба на β-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 (EE) в сравнение с плацебо (1,60 EE към 2,34 EE, съответно) [EE се дефинира като  $\geq 3$  последователни дни със симптоми през деня, изискващи употреба на β-агонист или кортикостеоиди (перорални или инхалаторни) или хоспитализация поради астма]. Процентното намаление в годишната EE 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 PEFR 27,9 L/min срещу 17,8 L/min промяна от изходното ниво) и намалява употребата „при нужда“ на β-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 повишаване 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 на 2,14 L в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS средно повишаване на ФЕО1 е - 0,02 L с 95% CI от -0,06; 0,02. Средното повишаване от изходните нива на предвидената 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 β-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 β-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 кортикостеоиди, 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).



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

- Процентът пациенти, приемащи системни (главно перорални) кортикоステроиди 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 болница, или лечение с перорално, интравенозно, или интрамускулно приложение на кортикоステроиди.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) за филмирани 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 филмирани 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 пълхове 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:

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:

Плазменият клирънс на монтелукаст при здрави доброволци е приблизително 45 ml/min. След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст 86% от радиоактивността е открита във



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

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 жълчката.

#### *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 жълчката, 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 ( $15\ 000\ mg/m^2$  и  $30\ 000\ mg/m^2$  при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната дневна доза при възрастен човек (определената 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).

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



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK

Аспартам (Е951)

Железен оксид, червен (Е172)

Аромат на боровинка (също съдържащ глицерил триацетат (Е1518))

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

20080134

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

23.07.2008

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2011

