

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сингулар 4 mg гранули
Singulair 4 mg granules

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Едно саше с гранули съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), еквивалентен на 4 mg монтелукаст.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули

Бели гранулирани, груби, свободно-течащи, хомогенни твърди частици, без наличие на други частици.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сингулар е показан като допълнителна терапия при лечението на онези пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години с лека до умерена персистираща астма, които не са достатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди и при които краткодействащите бета-агонисти „при нужда“ не осигуряват задоволителен клиничен контрол върху астмата.

Сингулар може да бъде и алтернативно лечение на нискодозираните инхалаторни кортикостероиди при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма без скорошна анамнеза за тежки астматични пристъпи, налагащи употреба на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Сингулар е показан също при профилактика на астма при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи, при която преобладаващ компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт се дава под родителски контрол. Препоръчителната доза при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години е едно саше от 4 mg перорални гранули веднъж дневно, прието вечер. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. Данните от клиничните проучвания за ефикасността при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години с персистираща астма са ограничени. Пациентите трябва да бъдат оценени за подобрене след 2 до 4 седмици лечение с монтелукаст натрий. Лечението трябва да се прекрати, ако не се наблюдава подобрене. Сингулар 4 mg гранули не се препоръчва при деца на възраст под 6 месеца.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20030631
Разрешение №	63173 27-07-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

Прием на Сингулар пероралните гранули:

Сингулар перорални гранули могат да се прилагат директно върху езика или в устата, или като се поръсят върху лъжичка, пълна със студена храна или храна със стайна температура (напр. ябълкова каша, сладолед, моркови или ориз). Сашето не бива да се отваря, докато няма готовност да се употреби. След отваряне на сашето, цялата доза Сингулар перорални гранули трябва да се даде незабавно (в рамките на 15 минути). Ако са смесени с храна, Сингулар пероралните гранули не бива да се оставят за употреба по-късно. Сингулар пероралните гранули не са предназначени да се разтварят в течности, за да се приемат. Течности обаче могат да се дават веднага след приложението. Сингулар гранули могат да се прилагат независимо от времето на хранене.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Сингулар върху параметрите за контрол на астмата се проявява в рамките на 1 ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат приема на Сингулар, дори ако симптомите на астмата са под контрол, както и в периодите на влошаване на астмата.

Не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

Сингулар като алтернативен избор на лечението с нискодозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека постоянна астма

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на лечението с нискодозирани инхалаторни кортикостероиди при деца с лека персистираща астма трябва да се има предвид само при пациенти, които нямат скорошна анамнеза за тежки пристъпи на астма, изискващи употребата на перорални кортикостероиди и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Леката персистираща астма се дефинира като астматични симптоми по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), трябва да бъде преценена нуждата от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на системата „стъпка по стъпка“ за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

Сингулар като профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които преобладаващият компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазм

При пациенти на възраст от 2 до 5 години, предизвиканият от физическо усилие бронхоспазм може да бъде преобладаващата проява на персистираща астма, която се нуждае от лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени след 2 до 4 седмици от началото на лечението с монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен резултат, трябва да се обсъди допълнително или различно лечение.

Лечение със Сингулар във връзка с друго лечение на астма

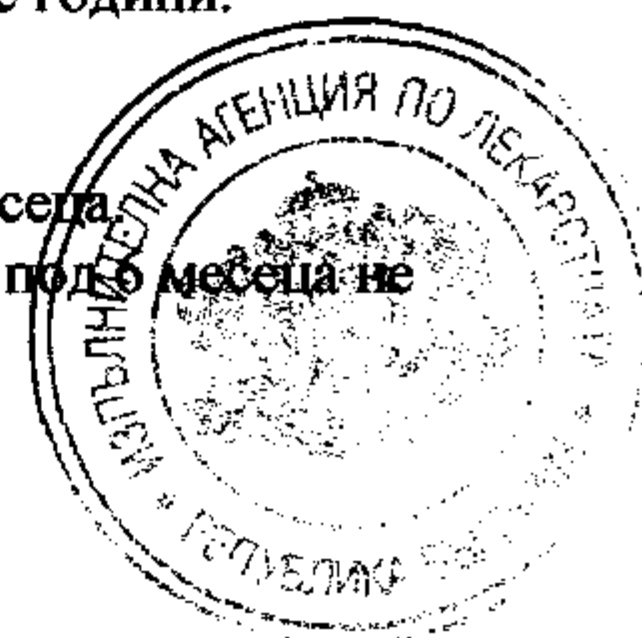
Когато лечението със Сингулар се използва като допълваща терапия към инхалаторни кортикостероиди, Сингулар не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4)

Предлагат се 10 mg филмирани таблетки за възрастни и юноши на 15 и повече години.

Педиатрична популация

Сингулар 4 mg гранули не трябва да се прилагат при деца на възраст под 6 месеца. Безопасността и ефикасността на Сингулар 4 mg гранули при деца на възраст под 6 месеца не са установени.

Предлагат се 5 mg таблетки за дъвчене за деца на възраст от 6 до 14 години.



Предлагат се 4 mg таблетки за дъвчене като алтернативна форма за деца на възраст от 2 до 5 години.

Начин на приложение

Перорална употреба

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество и някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение тяхното обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни β -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации бързодействащ β -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че дозата на пероралните кортикостероиди може да се намали, когато те се приемат едновременно с монтелукаст.

В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст, може да настъпи системна еозинофилия, понякога изясняваща се с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Тези състояния понякога се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка с левкотриеновия рецепторен антагонизъм, лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия при пациентите. При пациенти, при които се появят тези симптоми, трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат техните терапевтични схеми.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта при пациенти с чувствителна на аспирин астма да се избягва приемът на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Съобщават се невро-психични събития като промяна в поведението, депресия и суицидност при всички възрастови групи, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Тези симптомите могат да бъдат сериозни и продължителни, ако лечението не се прекрати. По тази причина, лечението с монтелукаст трябва да бъде прекратено, ако настъпят невро-психични симптоми по време на лечението. Посъветвайте пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат внимателни за невро-психични събития и ги инструктирайте да уведомят техния лекар, ако настъпят такива промени в поведението.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на саше, което 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 за профилактика или хронично лечение на астма. В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчителната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинилестрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) за монтелукаст намалява приблизително 40% при лица с едновременно приложение на фенobarбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9, като фенитоин, фенobarбитал и рифампицин.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е инхибитор на CYP 2C8. Но данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарства, които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя метаболизма на лекарства, които се метаболизират от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон, репаглинид).

In vitro проучвания показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и, в по-малко значима степен, на 2C9 и 3A4. В клинично проучване на лекарствените взаимодействия, включващо монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил повишава 4,4 пъти системната експозиция на монтелукаст. Не се изисква рутинна корекция на дозата при едновременно приложение с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с възможността за повишаване честотата на нежеланите реакции.

Въз основа на *in vitro* данните, не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с по-слабите инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не е довело до значимо повишаване на системната експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти по отношение на бременността и ембрионалното/феталното развитие.

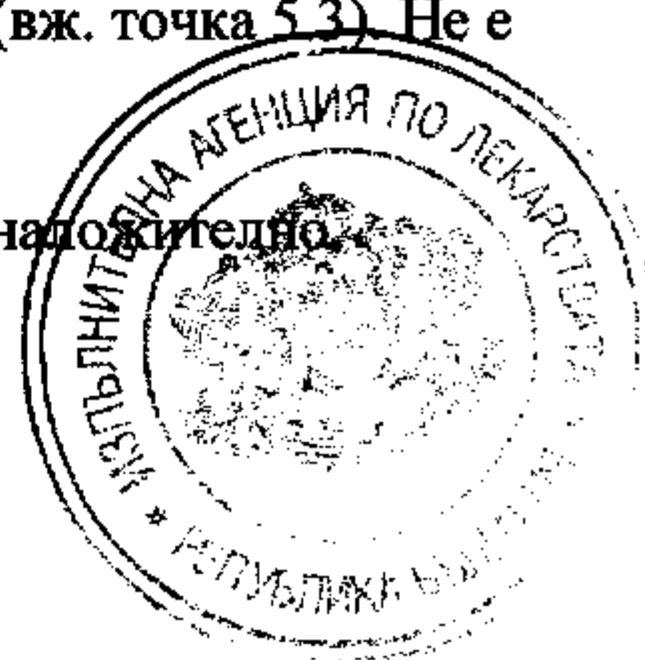
Данните, събрани от публикации за проспективни и ретроспективни кохортни проучвания за оценка на големи вродени дефекти при употреба на монтелукаст при бременни жени, не установяват риск, свързан с лекарствения продукт. Наличните проучвания имат ограничения, свързани с методологията, включително малка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

Сингулар може да бъде използван по време на бременност, само ако е несъмнено наложително.

Кърмене

Проучвания при плъхове показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст/метаболитите се екскретират в кърмата.

Сингулар може да бъде използван от кърмещи майки само ако е несъмнено наложително.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сингулар не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, отделни индивиди са съобщавали за сънливост или замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Монтелукаст е оценяван в клинични проучвания 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

Следните лекарство-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитвания често ($\geq 1/100$, $< 1/10$) при пациенти лекувани с монтелукаст и с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:

Системо- органен клас	Възрастни и юноши на 15 и повече години (две 12-седмични изпитвания; n=795)	Педиатрични пациенти От 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Педиатрични пациенти От 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване n=461) (едно 48-седмично изпитване n=278)	Педиатрични пациенти От 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично изпитване n=175)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие		хиперкинезия
Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения				астма
Стомашно- чревни нарушения	болка в корема		болка в корема	диария
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				екзематозен дерматит, обрив
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			жажда	



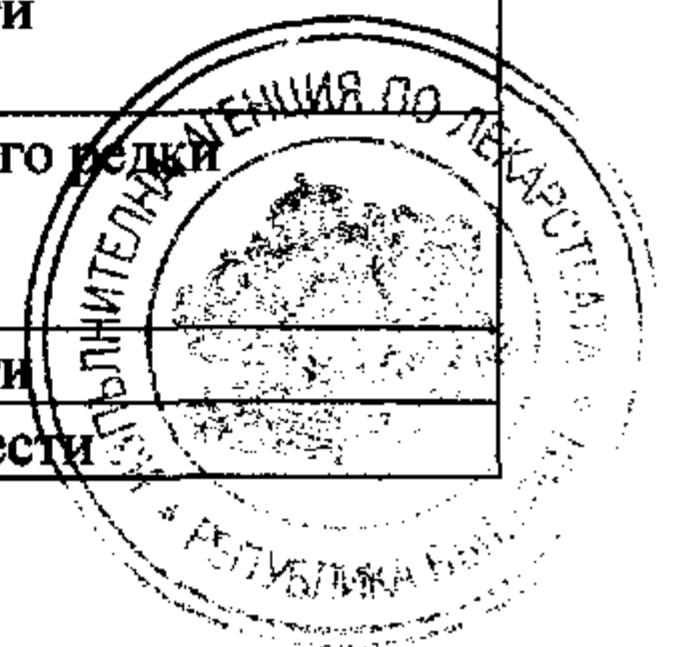
При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 12 месеца при деца от 6 до 14 годишна възраст, профилът на безопасност не се е променил.

Обобщено, 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или повече и 534 пациента за 12 месеца или повече. При продължително лечение, профилът на безопасност също не се е променил при тези пациенти. Профилът на безопасност при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години не се е променил при лечение до 3 месеца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба са изброени в таблицата по-долу според системо-органен клас и специфични нежелани реакции. Категориите на честота са оценени на базата на съответните клинични изпитвания.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища [†]	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната системата	повишена склонност към кървене	Редки
	тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия	Нечести
	еозинофилна инфилтрация на черния дроб	Много редки
Психични нарушения	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, тремор [§])	Нечести
	нарушение на вниманието, нарушения на паметта, тик	Редки
	халюцинации, дезориентация, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство), obsесивно-компулсивни симптоми, заекване	Много редки
Нарушения на нервната система	замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове	Нечести
Сърдечни нарушения	палпитации	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис	Нечести
	синдрома на Чърг-Щраус (CSS) (вж. точка 4.4)	Много редки
	белодробна еозинофилия	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]	Чести
	сухота в устата, диспепсия	Нечести
Хепатобилиарни нарушения	повишени нива на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ)	Чести
	хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен или наранявания от смесен характер на черния дроб)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив [‡]	Чести
	кръвонасядане, уртикария, пруритус	Нечести



Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
	ангиоедем	Редки
	еритема нодозум, еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи	Нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	енуреза при деца	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия [‡]	Чести
	астения/умора, неразположение, оток	Нечести
*Категория на честотата: Определена за всяка нежелана реакция според честотата в базата данни съобщена по време на клинични изпитвания: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$). [†]Тази нежелана реакция, съобщена като много честа при пациенти получаващи монтелукаст, е съобщена също като много честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания. [‡] Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти получаващи монтелукаст, е съобщена също като честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания. [§] Категория честота: 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: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg дневно в продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания - до 900 mg дневно за приблизително една седмица, без клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клиничните проучвания с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози до 1,000 mg (приблизително 61 mg/kg при дете на 42-месечна възраст). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са били в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца. Не е имало нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране.

Симптоми на предозиране

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и са включвали коремна болка, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Лечение на предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на левкотриеновия рецептор
ATC код: R03D C03

Механизъм на действие

Цистеинил левкотриените (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриенови (CysLT) рецептори, които се намират във въздухоносните пътища на човека и предизвикват реакции на въздухоносните пътища, включващи бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане.

Фармакодинамични ефекти

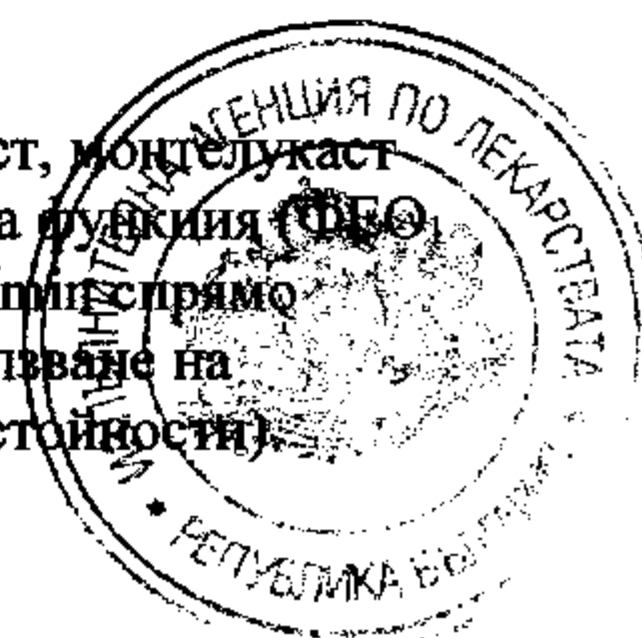
Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT_1 рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD_4 при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β -агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенна заплаха. Монтелукаст, в сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и деца. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст значимо намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в храчката). При възрастни и деца от 2 до 14-годишна възраст, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

Клинична ефикасност и безопасност

В изпитвания при възрастни монтелукаст 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение в сутрешния ФЕО_1 (10,4 % спрямо 2,7 % промяна спрямо изходните стойности), АМ скорост на пиковия експираторен поток (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна спрямо изходните стойности) и значително понижава общата употреба на β -агонист (-26,1 % спрямо -4,6 % промяна спрямо изходните стойности). Подобрението на докладвания брой от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Изпитвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО_1 : 5,43 % спрямо 1,04 %; употреба на β -агонист: -8,70 % спрямо 2,64 %). В сравнение с инхалационен беклометазон (200 μg два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу беклометазон, респективно за ФЕО_1 : 7,49 % спрямо 13,3 %; употреба на β -агонист: -28,28 % спрямо -43,89 %). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с монтелукаст постигат подобен клиничен отговор (напр. 50 % от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрение на ФЕО_1 от приблизително 11 % или повече от изходните, докато приблизително 42 % от пациентите лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО_1 8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; АМ PEFR 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-агонисти при нужда (-11,7 % спрямо + 8,2 % промяна спрямо изходните стойности).



В 12-месечно изпитване, сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон по отношение на увеличението на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първична крайна точка. Средно за 12-месечния период на лечение процента RFDs на астмата се увеличава от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение в процента RFDs на астмата е статистически значимо (-2,8 с 95 % CI от -4,7, -0,9), но в границите на предварително определения диапазон на неинфериорност. И монтелукаст и флутиказон също подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани през 12 месечния период на лечение: ФЕО₁ се увеличава от 1,83 L до 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L на 2,14 L в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение на ФЕО₁ е -0,02 L с 95 % CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните в % предсказано ФЕО₁ е 0,6 % в групата, лекувана с монтелукаст, и 2,7 % в групата, лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS промяна спрямо изходните в % предсказано ФЕО₁ е значителна: - 2,2 % с 95 % CI от -3,6, -0,7.

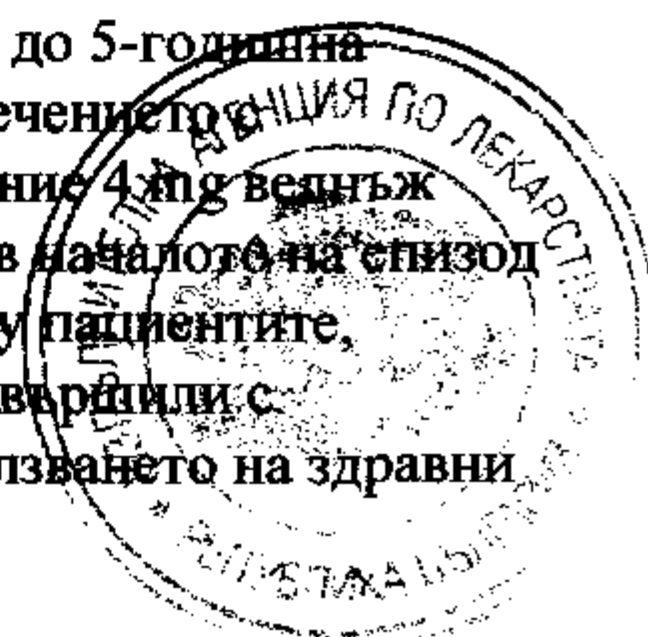
Процентът дни, в които се употребява β -агонист намаляват от 38,0 на 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS за процента дни, в които се употребява β -агонист е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9, 4,5.

Процентът пациенти с астматични пристъпи (астматичния пристъп се определя като период на влошаване на астмата, които изисква лечение с перорални стероиди, непланирано посещение в лекарски кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; разликата в отношението (95 % CI) е значителна: равна на 1,38 (1,04, 1,84). Процентът пациенти използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на изпитването е 17,8 % в групата на монтелукаст и 10,5 % в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS е значителна: 7,3 % с 95 % CI от 2,9; 11,7.

В 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно съществено подобрява параметрите за контрол на астмата, независимо от използването на придружаваща терапия (инхалационни/небулизирани кортикостероиди или инхалационен/небулизиран натриев кромогликат), в сравнение с плацебо. Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст значително подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така значително намалява нуждата от използване на бета-агонисти „при нужда“ и от животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст са имали значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението е постигнат след първата доза.

В 12-месечно, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ($p \leq 0,001$) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзацербация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), [ЕЕ дефинирано като ≥ 3 последователни с дневни симптоми, изискващи употреба на β -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалационни) или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишното ниво на ЕЕ е 31,9 %, с 95 % CI на 16,9, 44,1.

В плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 6 месеца до 5-годишна възраст, които имат интермитентна астма, но нямат персистираща астма, лечението с монтелукаст е проведено за 12-месечен период, или като схема на приложение 4 mg веднъж дневно, или като серии от 12-дневни курсове, като всеки от тях е започнал в началото на епизод с интермитентни симптоми. Не се наблюдава сигнификантна разлика между пациентите, лекувани с монтелукаст 4 mg и плацебо в броя на астматичните епизоди, завършили с астматичен пристъп, дефинирани като астматични епизоди, налагащи използването на здравни



ресурси като непланирани визити в лекарския кабинет, спешно отделение или болница, или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулни кортикостероиди.

При педиатрични пациенти от 6 месеца до 2 години ефикасността на монтелукаст се подкрепя чрез екстраполация на демонстрираната ефикасност при пациенти с астма на 2 години и по-големи и на базата на подобни фармакокинетични данни, както и на допускането, че протичането на заболяването, патофизиологията и ефекта на лекарствения продукт са значително подобни сред тези популации.

Значително намаление на индуцираната от усилие бронхоконстрикция (EIV) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на ФЕО1 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходните стойности ФЕО1 44,22 минути спрямо у 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIV също е демонстрирано в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на ФЕО1 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво около 5% от изходното ФЕО1 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете изпитвания е демонстриран в края на едnodневен дозиращ интервал.

При чувствителни към аспирин астматици получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води до значително подобрене в контрола на астмата (ФЕО1 8,55 % спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на β -агонисти -27,78 % спрямо 2,09% промяна спрямо изходните стойности).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

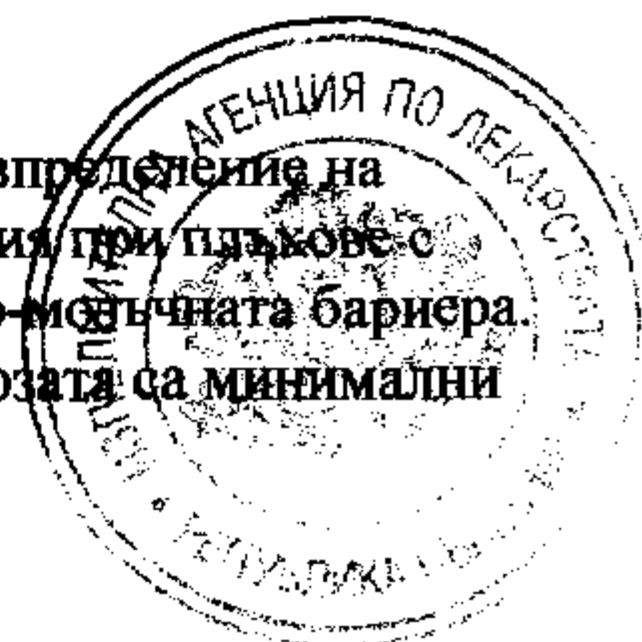
След орално приложение монтелукаст се абсорбира бързо и почти напълно. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg, се достига 3 часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 64%. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични изпитвания, при които 10 mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на приемане на храна.

С таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига 2 часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73 % и се намалява до 63% при стандартно хранене. С таблетките за дъвчене от 4 mg, C_{max} се достига 2 часа след приложението при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст на гладно. Средната C_{max} е 66% по-висока докато средната C_{min} е по-ниска при възрастни получавали 10 mg таблетки.

4 mg под формата на гранули са биоеквивалентни на 4 mg таблетки за дъвчене, когато се прилагат при възрастни на гладно. При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години C_{max} се достига 2 часа след приложението на 4 mg под формата на гранули. C_{max} е почти 2 пъти по-голямо, отколкото при възрастни, приемащи таблетка 10 mg. Съвместното приложение на ябълкова каша или стандартно хранене с храна с високо съдържание на мазнини заедно с 4 mg под формата на гранули няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на монтелукаст както е установено от AUC (1225,7 спрямо 1223,1 ng на час/ml съответно със или без ябълкова каша, и 1 191,8 спрямо 1 148,5 ng на час/ml съответно със или без стандартно хранене с храна с високо съдържание на мазнини).

Разпределение

Монтелукаст е свързан повече от 99% с плазмените протеини. Обема на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно до 8 - 11 литра. Изследвания при плъкове с радиомаркиран монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това концентрациите на радиомаркиран материал на 24-и час след дозата са минимални във всички други тъкани.



Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучвания с терапевтични дози плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст, са неизмерими в равновесно състояние при възрастни и деца.

Цитохром P450 2C8 е основният ензим, участващ в метаболизма на монтелукаст. Допълнително CYP3A4 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 микrozоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

Елиминиране

При здрави възрастни плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси до 5 дни и < 0,2% - в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изцяло чрез жлъчката.

Характерни особености при пациенти

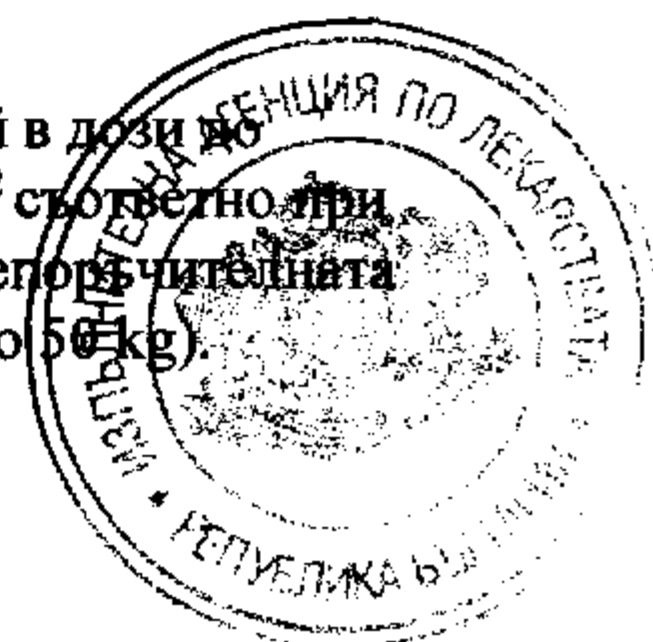
Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в напреднала възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания с пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh степен > 9).

При високи дози монтелукаст (20 и 60 пъти над препоръчителната доза при възрастни) се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителна доза от 10 mg дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкоза, фосфор и триглицериди, 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, водещи до над 17 пъти по-висока системна експозиция от отчетената при клиничните дози. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (> 232 пъти по-голяма системна експозиция от тази при клиничната доза). При проучвания при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване на фертилитета при женски плъхове е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти клиничната системна експозиция). В проучвания със зайци, е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролни животни при системна експозиция повече от 24 пъти над клиничната системна експозиция. 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 5 000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m² при мишки и 30 000 mg/m² съответно при плъхове) максимална изпитвана доза. Тази доза отговаря на 25 000 пъти препоръчителната дневна доза при възрастни хора (определена при възрастни пациенти с тегло 60 kg).



Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти над клиничната доза).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (Е 421)
Хипромелоза (Е 463)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковани в полиетиленови/алуминиеви/полиестерни сашета в:
Кутии от 7, 28 и 30 сашета.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20030631

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

Дата на първо разрешаване: 07 октомври 2003 г.
Дата на последно подновяване: 17 юли 2014 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

