

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
ратна характеристика на продукта Приложение 1
ММ Рег. № 20120253
Разрешение №
ОДМ/МР - 64298 / 09-01-2024
Свидетелство №

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки
Montelukast Accord 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10,4 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), еквивалентен на 10 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 130,95 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

7,9 x 7,9 mm, бежови, квадратни със заоблени ръбове, двойноизпъкнали, филмирани таблетки, с гравирани надпис „M10” от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки са показани за лечение на астма като допълнителна терапия при пациентите с лека до умерено тежка персистираща астма, чиито симптоми са недостатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди и при които краткодействащите β -агонисти, прилагани при необходимост, не осигуряват задоволителен клиничен контрол на астмата. При пациентите с астма, при които Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки са показани за лечение на астмата, лекарството може също да осигури облекчение на симптомите на сезонен алергичен ринит.

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки също така са показани за профилактика на астма при пациенти, при които преобладаващ компонент е бронхоспазъм, предизвикан от физически усилия.

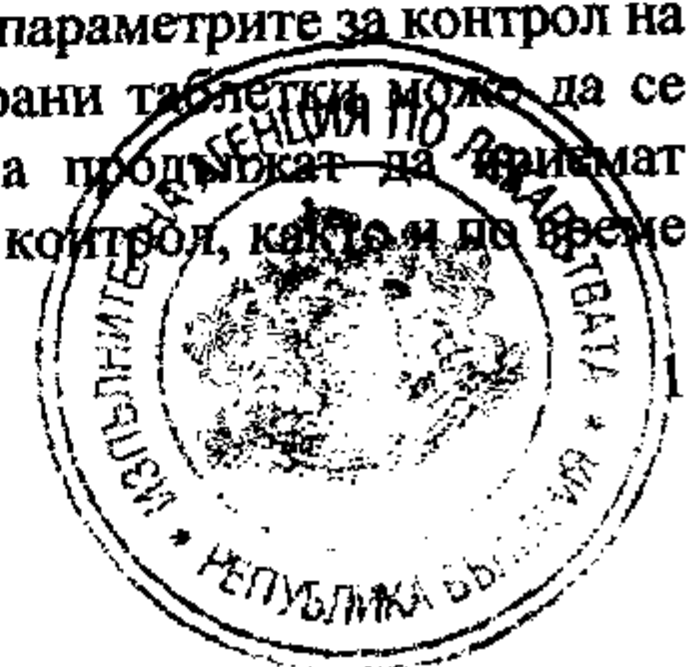
4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

При възрастни и юноши на и над 15-годишна възраст с астма или с астма и придружаващ сезонен алергичен ринит, препоръчителната доза е една таблетка от 10 mg дневно, приета вечер.

Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки могат да се приемат със или без храна. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки, дори и ако тяхната астма е под контрол, както и по време



на периодите на влошаване на астмата. Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки не трябва да се прилагат едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество монтелукаст.

При пациенти в старческа възраст или пациенти с бъбречна недостатъчност, или леко до средно тежко чернодробно увреждане, не се налага адаптация на дозата. Няма данни за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозата е еднаква за мъже и за жени.

Лечение с Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки във връзка с други лечения на астма

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки може да се добавят към съществуващи схеми за лечение.

Инхалаторни кортикостероиди:

Лечението с Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки може да се използва като допълнителна терапия при пациенти, при които инхалаторните кортикостероиди плюс краткодействащите β -агонисти, прилагани при необходимост, не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата. Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки не трябва рязко да замества инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация:

Не давайте Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки на деца под 15 години. Безопасността и ефикасността на Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки при деца под 15 години не е била установена.

Таблетките за дъвчене от 5 mg са предназначени за деца и юноши от 6 до 14-годишна възраст.

Таблетките за дъвчене от 4 mg са предназначени за деца от 2 до 5-годишна възраст.

Начин на приложение

За перорално приложение.

4.3 Противопоказания

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

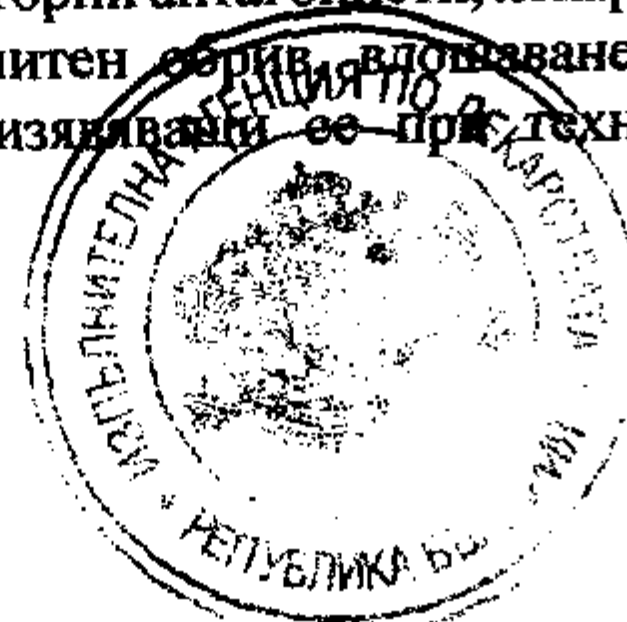
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи, както и да имат на разположение своите подходящи животоспасяващи лекарства. При развитие на остър астматичен пристъп трябва да се използва краткодействащ инхалаторен β -агонист. Пациентите трябва да се обърнат за съвет към лекуващия ги лекар, колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткодействащи β -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни доказващи, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде намалена, когато едновременно се дава и монтелукаст.

В редки случаи, при пациентите на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст, може да настъпи системна еозинофилия, понякога с клинични прояви на васкулит отговарящи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системна кортикостероидна терапия. Тези случаи понякога са свързани с намаляване на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Въпреки че не е доказана причинно-следствена връзка с левкотриеновите рецепторни антагонисти, лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на поява на еозинофилия, васкулитен синдром, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия, извършвайки едновременно наблюдение на техните



пациенти. Пациентите, които развият подобни симптоми, трябва да бъдат преразгледани и терапевтичният им режим трябва да се преоцени.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта пациенти с аспирин-чувствителна астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Невропсихиатрични събития, като промени в поведението, депресия и склонност към самоубийство са съобщавани във всички възрастови групи, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Симптомите може да са сериозни и да продължат, ако лечението не се прекрати. Поради това лечението с монтелукаст трябва да се преустанови, ако по време на лечението се появят невропсихиатрични симптоми. Посъветвайте пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат бдителни за невропсихиатрични събития и ги инструктирайте да уведомят своя лекар, ако възникнат такива промени в поведението.

Предупреждение за помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа лактоза монохидрат.

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

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечения, използвани рутинно в профилактиката и хроничното лечение на астма. В клиничните изпитвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация-време (AUC) за монтелукаст е била намалена приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9, когато се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин и особено при деца, е необходимо повишено внимание.

In vitro изпитвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клинично изпитване за лекарствени взаимодействия с монтелукаст и розиглитазон (пробен субстрат, представителен за лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) са показали, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да промени значимо метаболизма на лекарствата метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro изпитвания са показали, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8, и в значително по-малка степен на 2C9 и 3A4. В клинично изпитване за лекарствени взаимодействия, включващо монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и на 2C9) гемфиброзил повишава системната експозиция на монтелукаст от 4,4 пъти. Не се налага корекция на рутинната доза на монтелукаст при едновременното прилагане с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с потенциалната възможност за увеличаване при нежеланите реакции.

Въз основа на *in vitro* данни, клинично значими лекарствени взаимодействия с по-малко мощни инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм), не се очакват. Едновременното приложение на монтелукаст с



итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не води до значително увеличаване на системната експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

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.

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки може да се използват по време на бременност, само при категорична необходимост.

Кърмене

Изпитванията при плъхове са показали, че се монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст/неговите метаболити се екскретират в човешката кърма.

Монтелукаст Акорд 10 mg филмирани таблетки може да се използват по време на кърмене само при категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтелукаст няма или има пренебрежимо влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите съобщават за световъртеж или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клиничните изпитвания, както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни и юноши с астма на възраст на и над 15 години.
- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни и юноши с астма и сезонен алергичен ринит, на възраст на и над 15 години.
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациенти с астма на възраст между 6 и 14 години

Следните лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) по време на клинични изпитвания, с по-висока честота при пациенти с астма, лекувани с монтелукаст, в сравнение с пациентите на плацебо.

Системо-органна класификация	Възрастни и юноши на и над 15 години (две 12-седмични изпитвания; n=795)	Педиатрични пациенти от 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=204)
------------------------------	--	---



		(две 56-седмични изпитвания; n=615)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка	

При продължително лечение в клиничните изпитвания при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 12 месеца за педиатричните пациенти между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се е променил.

Табличен списък на нежеланите реакции

От постмаркетинговия опит, следните нежелани реакции са изброени по системо-органи класове и специфични нежелани реакции. Категориите честоти са определени на базата на съответните клинични изпитвания.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища [†]	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Повишена тенденция към кървене	Редки
	Тромбоцитопения	Много редки
Нарушения на имунната система	Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия	Нечести
	Чернодробна еозинофилна инфилтрация	Много редки
Психични нарушения	Нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, раздразнителност, тревожност, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, тремор [§])	Нечести
	Нарушения на вниманието, нарушение на паметта, тик	Редки
	Халюцинации, дезориентация, суицидни мисли и поведение (склонност към самоубийство), obsесивно-компулсивни симптоми, заекване	Много редки
Нарушения на нервната система	Замаяност, сънливост, парестезия/хипестезия, гърчове	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Нечести
	Синдром на Churg-Strauss (CSS) (виж точка 4.4), белодробна еозинофилия	Много редки
Стомашно-чревни нарушения	Диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]	Чести
	Сухота в устата, диспепсия	Нечести
Нарушения на черния дроб и жлъчните пътища	Повишени нива на серумните трансаминази (ALT, AST)	Чести



	Хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен и смесен тип на поражение на черния дроб)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив [†]	Чести
	Кръвонасядания, уртикария, пруритус	Нечести
	Ангиедем	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/изтощение, физическо неразположение, оток	Нечести
* Категория честота: определена за всяка нежелана лекарствена реакция от случаите, съобщени в базата данни на клиничните проучвания: 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 лекарствена реакция, съобщена като много честа при пациентите, приемали монтелукаст, е съобщена също като много честа при пациентите, приемали плацебо в клиничните проучвания. [‡]Тази нежелана лекарствена реакция, съобщена като честа при пациентите, приемали монтелукаст, е съобщена също като честа при пациентите, приемали плацебо в клиничните проучвания. [§] Категория честота: Редки		

Съобщаване на 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

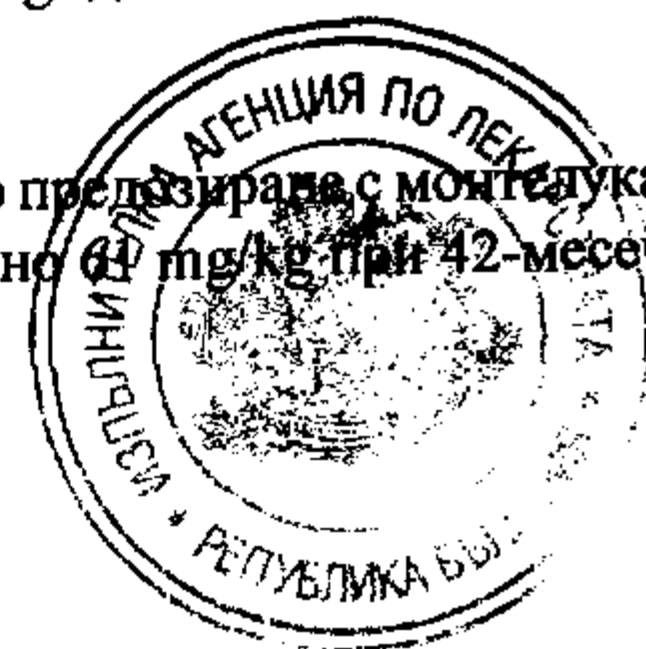
Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

От постмаркетинговият опит и клиничните изпитвания, има съобщения за остро предозиране с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози от 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно



дете). Наблюдаваните клинична картина и лабораторни резултати са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. В голямата част от съобщенията за предозиране не е имало нежелани събития.

Симптоми на предозиране

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

Лечение на предозирането

Няма налична специфична информация за лечение на предозирането с монтелукаст. Не е известно дали монтелукаст се диализира посредством перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Левкотриенови рецепторни антагонисти
АТС код: R03DC03

Механизъм на действие

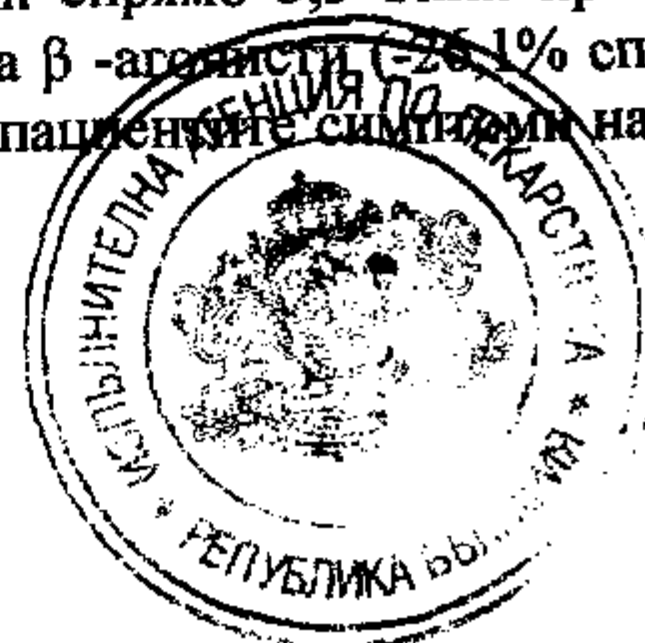
Цистениловите левкотриени (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцитите и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови (CysLT) рецептори. CysLT тип-1 ($CysLT_1$) рецепторът е разположен в дихателните пътища при човека (включително гладката мускулатура на дихателните пътища и макрофагите) и върху други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и някои типове миелоидни стволови клетки). Цистенил-левкотриените са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриените ефекти включват бронхоспазм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили. При алергичен ринит, CysLTs се освобождават от назалната лигавица след контакт с алерген, по време както на раннофазовите, така и на къснофазовите реакции и са свързани със симптомите на алергичния ринит. Интраназална провокация с CysLTs доказва повишаване на интраназалното съпротивление и симптоми на назална обструкция.

Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е активно вещество, което се прилага перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към $CysLT_1$ рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, предизвикана от инхалаторния LTD_4 в дози от 5 mg. В рамките на 2 часа след пероралното приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращият ефект, предизвикан от β -агонист е адитивен на този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията, предизвикана от антигенна провокация. Монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява броя на еозинофилиите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилиите в дихателните пътища (определени в храчка) и в периферната кръв, като подобрява контрола на астмата.

Клинична ефикасност и безопасност

В изпитвания при възрастни, 10 mg монтелукаст веднъж дневно, сравнен с плацебо, е показал значително подобрение в сутрешния форсиран обем за 1 минута (FEV_1) (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), сутрешния пиков експираторен дебит (AM PEF) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна в изходните стойности), както и значимо намаляване на общата употреба на β -агонисти (-25,1% спрямо -4,6% промяна от изходните стойности). Подобрението в съобщаваните от пациентите симптоми на астма през деня и нощта е било значително по-добро, отколкото при плацебо.



Изпитванията при възрастни са доказали способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните показатели за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон по отношение на (FEV₁): 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β-агонист: -8,70% спрямо 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 микрограма два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, макар че за 12-седмичното изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели за монтелукаст спрямо беклометазон, съответно за (FEV₁): 7,49% спрямо 13,3% употреба на β-агонист: -28,28% срещу -43,89%). Все пак, сравнени с беклометазон, висок процент от пациентите третирани с монтелукаст достигат подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите, лекувани с беклометазон постигат подобрене във (FEV₁) от приблизително 11% или повече над изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

Клинично проучване е проведено с цел оценка на монтелукаст за симптоматично лечение на сезонен алергичен ринит при възрастни и юноши на и над 15-годишна възраст с астма и едновременно сезонен алергичен ринит. В това проучване, монтелукаст 10 mg таблетки, прилагани веднъж дневно, са показали статистически значимо подобрене в Скалата за дневни симптоми на ринита, в сравнение с плацебо. Скалата за дневните симптоми на ринита е средната стойност между скалата за дневните назални симптоми (осреднена стойност на назална конгестия, ринорея, кихане, сърбеж в носа) и скалата на нощните симптоми (осреднена стойност на назална конгестия при събуждане, трудност при заспиване и скали за събуждания през нощта). Глобалните оценки на алергичния ринит от пациенти и лекари са се подобрили значително, в сравнение с плацебо. Оценката на ефикасността на астмата не е била основна цел в това проучване.

В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (FEV₁ 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; АМ върхов експираторен дебит 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойности) и намаленияване на употребата на β-агонист при необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходно ниво).

В 12-месечно изпитване при възрастни (максимално понижение на FEV₁ 22,33% за групата с монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на FEV₁ 44,22 min спрямо 60,64 min) е било демонстрирано значимо понижение в бронхоконстрикцията при усилие. Този ефект е постоянен през целия период от 12 седмици на изпитването. Намаление на EIB също е демонстрирано и в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти (максимално понижение на FEV₁ 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на FEV₁ 17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът и при двете проучвания е демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

При пациенти с аспиринова астма, получаващи успоредно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, е довело до значимо подобрене в контрола на астмата (FEV₁ 8,55% спрямо -1,74% промяна от изходните стойности и понижаване на общата употреба на β-агонисти -27,78% спрямо 2,09% промяна от изходните стойности).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. За филмираните таблетки от 10 mg, средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига 3 часа (T_{max}) след приложението при възрастни на гладно. Средната перорална бионаличност е 64%. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични изпитвания, при които филмираните таблетки от 10 mg са прилагани независимо от времето на хранене.

За таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига за 2 часа след прилагане при възрастни на гладно. Средната



перорална биоаналитичност е 73% и намалява до 63% от стандартната храна.

Разпределение

Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение при стационарно състояние (*steady-state*) достига средно 8-11 литра. Изпитвания проведени при плъхове с радиомаркиран монтелукаст показват минимално преминаване на кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркирания материал на 24-ия час след дозата са минимални и във всички други тъкани.

Биотрансформация

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

Цитохром P450 2C8 е основният ензим в метаболизма на монтелукаст. Освен това CYP 3A4 и 2C9 могат да имат минимално участие, въпреки че итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е доказано, че не променя фармакокинетичните променливи на монтелукаст при здрави индивиди, които са получили 10 mg дневно монтелукаст. Въз основа на *in vitro* резултати, в човешки чернодробни микrozоми е установено, че терапевтичната плазмена концентрация на монтелукаст не инхибира цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминиране

При здрави възрастни, плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-тия ден и <0,2% в урината. Това заедно с определената перорална бионаличност показва, че монтелукаст и метаболитите му се екскретират основно през жлъчката.

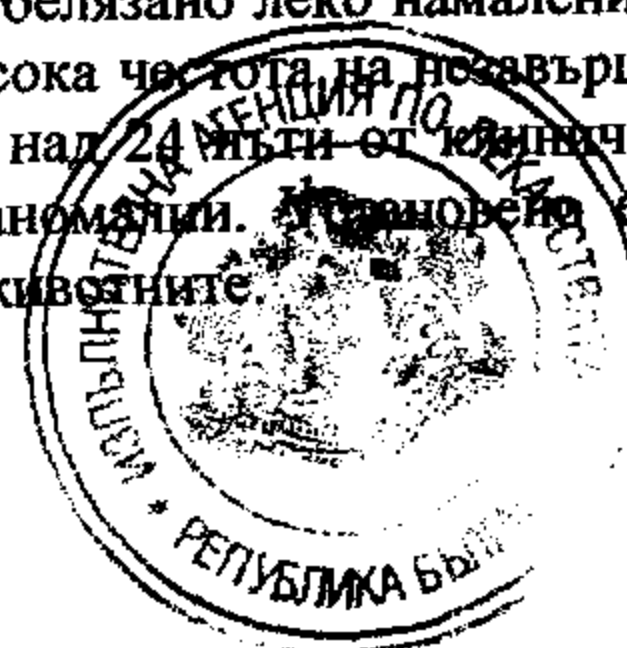
Специфични групи пациенти

При пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност, не се налага корекция на дозата. Изпитвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират през жлъчните пътища, не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор >9).

При високи дози монтелукаст (20 и 60 пъти над препоръчаната доза при възрастни) се наблюдава понижение на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В изпитвания за токсичност провеждани при животни, са наблюдавани минимални биохимични промени в ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, преходни по своята характеристика. Проявите на токсичност при животни са били хиперсаливация, гастро-интестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те се проявяват при дози 17 пъти над системната експозиция наблюдавани при клинични дози. При маймуни нежеланите ефекти са се появили при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). При изпитванията при животни монтелукаст не е повлиял фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, по-висока от клинична системна експозиция повече от 24 пъти. В едно проучване на женския фертилитет при плъхове с доза 200mg/kg/дневно (>69 - пъти над системната клинична експозиция) е било отбелязано леко намаление на телесното тегло на малките. В изпитване при зайци е била установена по-висока честота на незавършена осификация в сравнение с контролните животни, при системна експозиция над 24 пъти от клиничното системно излагане в клиничната доза. При плъхове не са наблюдавани аномалии. Изследователно е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.



При еднократно перорално приемане на монтелукаст натрий в дози до 5 000 mg/kg при мишки и плъхове (съответно 15 000 mg/m² и 30,000 mg/m² при мишки и плъхове), в изпитване при максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната човешка дневна доза за възрастни (базирайки се на телесното тегло за възрастен пациент от 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен за мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър в дози до 500mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти въз основа на системната експозиция).

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

Лактоза монохидрат
Микрокристална целулоза
Частично заместена хидроксипропилцелулоза (LH-11) (E463)
Кроскармелоза натрий
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропилцелулоза (LF) (E463)
Хипромелоза 6CPS (A)
Титанов диоксид (E171)
Макрогол 6000
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в OPA-Al-PVC/Al блистер.

Видове опаковки: Опаковки от 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 и 200 таблетки в блистер.



Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Taśmowa 7,
02-677, Warszawa, Mazowieckie,
Полша

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120253

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

Дата на първо разрешаване: 18.05.2012 г.
Дата на последно подновяване: 05.04.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2023 г.

