

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене
Monkasta 4 mg chewable tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Имя на характеристиката на продукта Приложение 1	
Ком Рег. №	20080133
Разрешение №	
ЗГ/МА/МР	65011 / 29-03-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 1,2 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

Монкаста може да бъде също и алтернативна възможност за лечение към инхалаторни кортикостероиди в ниски дози при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, които не са имали наскоро сериозни астматични пристъпи, които да изискват употребата на перорален кортикостероид и при такива, при които е доказано, че не са в състояние да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт се дава на деца под родителски контрол.

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти на 2 до 5 –годишна възраст е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приета вечер. Ако се приема с храна, Монкаста трябва да се взима един час преди или два часа след хранене. Не е необходима корекция на дозата при тази възрастова група.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Монкаста по отношение на параметрите за контрол на астмата се наблюдава в рамките на един ден. Пациентите трябва да се съветват да продължат да приемат



Монкаста дори и когато астмата им е под контрол, както и в периодите на влошаване на астмата.

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

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

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

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

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

Лечение с Монкаста във връзка с друго лечение на астма

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

Налични са филмирани таблетки от 10 mg за възрастни и юноши на възраст на и над 15 години.

Педиатрична популация

Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене не трябва да се прилага при деца на възраст под 2 години. Безопасността и ефикасността на Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене при деца на възраст под 2 години не са установени.

Налични са таблетки за дъвчене от 5 mg за педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години. За деца, които имат трудности с приема на таблетки за дъвчене, е налична гранулна форма.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се съдвчат преди да се глътнат.

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 остри пристъпи на астма и да пазят налични техните обичайни действащи лекарствени продукти за спешна помощ за такива случаи. При възникване на остър пристъп трябва да се приложи инхалаторен 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.

Инхалационните или пероралните кортикостероиди не трябва внезапно да бъдат заменени с монтелукаст.

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

В редки случаи, пациентите на терапия с противоастматични средства, включително монтелукаст могат да развият системна еозинофилия, понякога може да се развият и клинични признаци на васкулит съответстващ на Churg-Strauss синдром, състояние, което често изисква терапия със системни кортикостероиди. Тези състояния понякога се свързват с намаляване или спиране на пероралната кортикостероидна терапия. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка с левокотриеновия рецепторен антагонизъм, лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошени белодробни симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия при техните пациенти. 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 пациентите с астма, предизвикана от аспирин, да избягват да приемат аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

Съобщават се невро-психични събития като промяна в поведението, депресия и суицидност при всички възрастови групи, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Тези симптоми 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.

Специална информация за някои от помощните вещества.

Това лекарство съдържа 1,2 mg аспартам във всяка дъвчаща таблетка. Аспартама е източник на фенилаланин. Той може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия (ФКУ), рядко генетично разстройство, при което се натрупва фенилаланин, защото тялото не може да го отстрани правилно.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дъвчаща таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) при монтелукаст се намалява приблизително с 40% при пациенти с едновременен прием на фенobarбитал. Тъй като



монтелукаст се метаболизира чрез CYP 3A4, 2C8 и 2C9, се изисква повишено внимание, най-вече при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9, такива като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

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

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8, и в по-малко значителна степен на 2C9, и 3A4. При клинично проучване за взаимодействието лекарство-лекарство включващо монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил е повишил системната експозиция на монтелукаст 4,4 пъти. Не се изисква рутинна корекция на монтелукаст при едновременен прием с гемфиброзил или друг мощен инхибитор на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с възможността за повишаване на 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. Едновременният прием на монтелукаст и итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не е показал значително повишаване на системната експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Наличните данни от публикувани проспективни и ретроспективни кохортни изпитвания с употреба на монтелукаст при бременни жени, оценяващи големи вродени дефекти, не са установили риск, свързан с лекарството. Наличните изпитвания имат методологични ограничения, включително малък размер на извадката, в някои случаи ретроспективно събиране на данни и несъответстващи групи за сравнение.

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

Кърмене

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

Монкаста може да се употребява при кърмещи жени, само ако е несъмнено наложително.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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



- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни 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.

Монтелукаст е оценен в клинично проучване при пациенти с интермитентно астма, както следва:

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

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

Системно-органен клас	Възрастни и юноши на 15 и повече години (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст (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 ефекти на мястото на приложение			жажда

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

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции докладвани след постмаркетинговата употреба са изброени чрез системно органна класификация и специфична 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
Инфекции и инфестации	Много чести	инфекции на горния респираторен тракт†
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	повишена склонност към кървене
	Много редки	тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	Нечести	реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия
	Много редки	чернодробна еозинофилна инфилтрация



<i>Психични нарушения</i>	Нечести	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, тремор [§])
	Редки	нарушение на вниманието, нарушения на паметта, тик
	Много редки	халюцинации, дезориентация, мисли за самоубийство и суицидно поведение (склонност към самоубийство), obsесивно-компулсивни симптоми, заекване
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нечести	замаяност, сънливост, парестезии/хипоестезия, гърчове
<i>Сърдечни нарушения</i>	Редки	палпитации
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Нечести	епистаксис
	Много редки	синдром на Churg-Strauss (CSS) (вж. точка 4.4)
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Много редки	белодробна еозинофилия
	Чести	диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]
	Нечести	сухота в устата, диспепсия
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Чести	повишаване на нивата на серумните трансаминази (ALT, AST)
	Много редки	хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен, и смесен тип чернодробни увреждания)
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Чести	обрив [‡]
	Нечести	синини по кожата, уртикария, пруритус
	Редки	ангиоедем
	Много редки	еритема нодозум, еритема мултиформе
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан</i>	Нечести	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>	Нечести	напикаване при деца
<i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение</i>	Чести	Пирексия [‡]
	Нечести	астения/умора, неразположение, едем
*Категория на честотата: Определена за всяка нежелана реакция според честотата, съобщена в базата данни за 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, докладвана като „Много честа“ при пациенти, приемащи монтелукаст, е била докладвана като „Много честа“ при пациенти приемащи плацебо в клинични проучвания. [‡]Тази нежелана реакция, докладвана като „Честа“ при пациенти, приемащи монтелукаст, е била докладвана като „Честа“ при пациенти приемащи плацебо в клинични проучвания. [§] Категория на 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 2 890 3417
уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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

Има съобщения за остро предозиране след пускане на лекарствения продукт на пазара и при клиничните проучвания с монтелукаст. Това включва съобщения при възрастни и деца за дози от 1 000 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.

Симптоми на предозиране

Най-често възникналите нежелани лекарствени реакции са съответствали на профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Поведение при предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. Не е известно дали монтелукаст може да се диализира чрез перитонеална- 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриеновите рецептори (CysLT), които се намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват редица реакции на въздухоносните пътища, включително бронхоспазм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинфилно въвличане.

Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора CysLT₁.

При проведените клинични проучвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията предизвикана от инхалиран LTD₄ в дози от 5 mg. Бронходилатацията е отчетена в рамките на 2 часа след перорално приложение. Бронходилатацията причинена от β-агонисти е била адитивна на тази причинена от монтелукаст. Лечението с монтелукаст потиска двете ранни и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължащи се на антигенно провокиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, понижава периферните кръвни еозинофили при възрастни и при педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст значително понижава



еозинофилите във въздухоносните пътища (измерени в храчките). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферното кръвообращение 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 ФЕО₁ (10,4% към 2,7% промяна от изходната стойност), сутрешната скорост на върховия експираторен обем (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна от изходната стойност) и значително понижаване употребата на β -агонисти (-26,1% спрямо -4,6% промяна от изходната стойност). Значително подобрява споделените от пациента дневни и нощни астматични симптоми в сравнение с плацебо.

Проучвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходната стойност за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст, в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО₁: 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β -агонисти: -8,70% спрямо 2,64%).

Сравнен с инхалационен беклометазон (200 μ g 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 ФЕО₁: 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 ФЕО₁ 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 (инхалаторни/небулиризани кортикостероиди или инхалаторен/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 кортикостероидните препарати за криза при влошаване на астмата, в сравнение с плацебо. При пациентите, приемащи монтелукаст дните със симптоми на астма са по-малко в сравнение с приемащите плацебо. Терапевтичен ефект е постигнат още след първата доза.

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

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



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 повишение на процента RFDs при астма е - 2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9. Както монтелукаст така и флутиказон също подобряват контрола при астма на вторични променливи, оценени през 12-месечния лечебен период: ФЕО1 се е повишил от 1,83 L на 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L на 2,14 L в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS средно повишение на ФЕО1 е -0,02 L с 95% CI от -0,06; 0,02. Средното повишение от изходните нива на 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 кортикостероиди, непланирана визита в кабинета на лекаря или спешно отделение или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; отношение на вероятностите (95% CI) равно на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентът пациенти, приемащи системни (главно перорални) кортикостероиди през периода на проучването е 17,8% в групата на монтелукаст и 10,5% в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в LS стойностите е 7,3% при 95% CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (EIB) се демонстрира в 12-седмично проучване при възрастни (максимален спад на ФЕО1 22,33% за монтелукаст срещу 32,40% за плацебо; период за възстановяване до 5% от изходните ФЕО1 44,22 мин срещу 60,64 мин). Този ефект е постигнат през целия 12-седмичен период.

Намалението на EIB се демонстрира също и в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти между 6 и 14 години (максималния спад на ФЕО1 18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване до 5% от изходните ФЕО1 17,76 мин и 27,98 мин). Ефектът в двете проучвания е демонстриран в края на дозов интервал еднократно дневно.

При пациенти с чувствителна към аспирин астма, приемащи като придружаващо лечение инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, води до значително подобрене на контрола върху астмата (FEV₁ 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).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига за 3 часа (T_{max}), след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64%. Оралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността



бяха демонстрирани в клинични проучвания, където филмираните таблетки от 10 mg бяха приемани независимо от времето за хранене.

С таблетките за дъвчене от 5 mg C_{max} се достига 2 часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73% и се намалява до 63% от стандартното хранене.

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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.

Цитохром P450 2C8 е основният ензим, участващ в метаболизма на монтелукаст. Допълнително CYP 3A4 и 2C9 може да имат минимално участие, въпреки че итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е показал, че не променя фармакокинетичните параметри на монтелукаст при здрави доброволци, приемали 10 mg монтелукаст дневно. Базирайки се на *in vitro* резултати в човешки чернодробни микrozоми, 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 фекалните маси от 5 дни и <0,2% е открито в урината. Това, свързано с определената перорална бионаличност на монтелукаст показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.

Характерни особености при пациенти

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

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията при животни за токсичност са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са



наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни, нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (≥ 232 пъти системната експозиция при клинична доза). При проучванията при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната системна експозиция с повече от 24 пъти. В проучване на женския фертилитет при плъхове е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (≥ 69 пъти клиничната системна експозиция). В проучване със зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответните контролни животни при приложение на доза >24-кратно превишаваща клинична системна експозиция, наблюдавана при клинична доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5 000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната дневна доза при възрастен човек (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти основано на системната експозиция). 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)
Целулоза, микрокристална
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Аспартам (E951)
Железен оксид, червен (E172)
Аромат на боровинка (също съдържащ глицерилтриацетат (E1518))
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

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 Вид и съдържание на 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 видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

Рег. № 20080133

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

Дата на първо разрешаване: 23.07.2008 г.

Дата на последно подновяване: 31.07.2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07 Февруари 2024

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Изпълнителна
Агенция по Лекарствата (ИАЛ) <http://www.bda.bg>.

