

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

МОНТЕЛУКАСТ АКОРД 4 mg таблетки за дъвчене
MONTELUKAST ACCORD 4 mg chewable tablets

За педиатрични пациенти от 2 до 5 години

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20110488
Разрешение №	67169 22-11-2024
СГ/МА/МР	
Датум на изготвяне	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), който е еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

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

Това лекарство съдържа 1,2 mg аспартам (E951) на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Розова на цвят, напръскана, овална, двойноизпъкнала таблетка, с релефен надпис „М4” от едната страна и без надпис от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст Акорд 4 mg таблетки за дъвчене са показани като допълнителна терапия при тези пациенти на възраст от 2 до 5 години, 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, осигуряват незадоволителен клиничен контрол на астмата.

Монтелукаст Акорд 4 mg таблетки за дъвчене могат да се използват като алтернативна терапевтична възможност на инхалаторните кортикостероиди, прилагани в ниска доза, при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, без анамнестични данни за скорошни тежки астматични пристъпи, налагащи прием на перорални кортикостероиди, и за които е установено, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Освен това Монтелукаст Акорд 4 mg таблетки за дъвчене са показани за профилактика на астма при пациенти от 2-годишна възраст и по-големи, при които преобладаващият компонент е бронхоспазм, индуциран от физическо усилие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Този лекарствен продукт трябва да се дава на детето само под контрола на възрастен. Препоръчителната доза за педиатрични пациенти от 2 до 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. Ако се приема в близост до часовете за хранене, монтелукаст трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след храна. В тази възрастова група не е необходима адаптация на дозата.



Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на монтелукаст върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат монтелукаст, дори ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

При пациентите 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 жени.

Монтелукаст като терапевтична алтернатива на инхалаторните кортикостероиди в ниски дози при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена персистираща астма. Употребата на монтелукаст като терапевтична алтернатива на ниските дози инхалаторни кортикостероиди, при деца с лека персистираща астма, трябва да се обсъжда само при пациенти, които нямат скорошна анамнеза за тежки астматични пристъпи, налагащи прием на перорални кортикостероиди, и за които е установено, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Леката персистираща астма се дефинира като симптоми на астма по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, наличие на нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална белодробна функция между отделните епизоди. Ако при проследяването не се постига задоволителен контрол на астмата (обикновено в рамките на един месец), трябва да се оцени необходимостта от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на стъпаловиден подход за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват по отношение контрола на астмата.

Монтелукаст за профилактика на астма при пациенти на възраст 2 до 5 години, при които преобладаващият компонент е бронхоспазм, провокиран от физически усилия:

При деца на възраст от 2 до 5 години бронхоспазмът, провокиран от физически усилия, може да бъде основната проява на персистираща астма, която налага лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат прегледани след 2 до 4 седмици от началото на терапията с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен отговор, трябва да се има предвид допълнителна или различна терапия.

Лечение с монтелукаст във връзка с друго лечение на астма:

Когато лечението с монтелукаст се използва като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4). За възрастни и юноши на 15 години и по-големи, се предлагат монтелукаст филмирани таблетки от 10 mg.

Педиатрична популация

Не давайте монтелукаст 4 mg таблетки за дъвчене на деца под 2-годишна възраст. Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg при деца под 2-годишна възраст не е установена.

За възрастни и юноши на 15 или повече години се предлагат филмирани таблетки от 10 mg.

За педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години се предлагат таблетки за дъвчене от 5 mg.

За педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години се предлагат таблетки за дъвчене от 4 mg.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Таблетките трябва да се дъвчат преди преглъщане.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества (вж. 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 пристъпи на астма, както и да имат на разположение 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 лекар възможно най-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации на краткодействащи β -агонисти, отколкото обичайно.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, 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 се развие системна еозинофилия, понякога изясняваща се клинично с васкулитни симптоми, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Понякога тези случаи се свързват с намаляване на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Въпреки че причинната връзка с левкотриеновия рецепторен антагонизъм не е установена, лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на поява на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия при техните пациенти. Пациентите, които развият подобни симптоми, трябва да бъдат преразгледани и да се преоцени техният терапевтичният режим.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта пациентите с аспирин-чувствителна астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти.

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.

Аспартам

Монтелукаст Акорд 4 mg таблетки за дъвчене съдържат аспартам, източник на фенилаланин. Всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа 1,2 mg аспартам, еквивалентно на 0,674 mg фенилаланин на доза. Може да бъде вреден за пациентите с фенилкетонурия.

Натрий

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

Съобщават се невро-психични събития при възрастни, юноши и деца, приемащи монтелукаст 4 mg таблетки за дъвчене (вж. точка 4.8). Пациентите и лекарите трябва да бъдат предупреждени за невро-психични събития. Пациентите и/или лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекаря си, ако настъпят такива промени. Лекуващите лекари трябва внимателно да преценят съотношението полза/риск от продължителното лечение с монтелукаст 4 mg таблетки за дъвчене, ако възникнат такива събития.



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, препоръчителната клинична доза за монтелукаст не е имала клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинилестрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) за монтелукаст е била намалена приблизително с 40% при едновременно приложение на фенobarбитал. 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, фенobarбитал и рифампицин и особено при деца, е необходимо повишено внимание.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клинично проучване за лекарствени взаимодействия, включващо монтелукаст и розиглитазон (пробен субстрат, представителен за лекарствени продукти, които се метаболизират основно от CYP 2C8) са показали, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Следователно не се очаква монтелукаст да промени значимо метаболизма на лекарствените продукти, метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглидин).

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и в по-малко значима степен на 2C9 и 3A4. При клинично проучване на лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8, както и на 2C9), гемфиброзил повишава системната експозиция на монтелукаст с 4,4 пъти. Не се налага корекция на обичайната доза монтелукаст при едновременно приложение с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с потенциала за увеличаване 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. Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, мощен инхибитор на CYP 3A4, не е довело 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 може да бъде използван по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

Кърмене

Изпитванията при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в кърмата (вижте точка 5.2). Не е известно дали монтелукаст/неговите метаболити се екскретират в човешката кърма. Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само при категорична необходимост.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтелукаст не повлиява или повлиява в пренебрежима степен способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи пациентите съобщават за световъртеж или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни и юноши на възраст на и над 15 години;
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години; и
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти между 2 и 5 години.

Монтелукаст е оценяван в клинично проучване при пациенти с интермитентна астма, както следва:

- 4 mg гранули и таблетки за дъвчене при 1038 педиатрични пациенти между 6 месеца и 5 години.

Следните лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) в клинични изпитвания при пациенти, лекувани с монтелукаст, и с по-висока честота при пациентите на 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)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие	
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка		коремна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			жажда

С продължаване на лечението в клиничните изпитвания при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 12 месеца за педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се е променил.

Кумулативно, 502 педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години са били лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца и 534 пациенти за 12 месеца или повече. С продължаване на лечението профилът на безопасност при тези пациенти също не се е променил.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при постмаркетингова употреба, са изброени в таблицата по-долу по системо-органен клас и специфична нежелана реакция. Категориите честота са изчислени 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 склонност 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, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, тревожност, тремор [§])	Нечести
	Нарушения на вниманието, нарушения на паметта, тик	Редки
	Халюцинации, дезориентация, мисли за самоубийство и суицидно поведение (склонност към самоубийство), obsесивно-компулсивни симптоми, заекване	Много редки
Нарушения на нервната система	Световъртеж, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове	Нечести
Сърдечни нарушения	Палпитации	Редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Епистаксис	Нечести
	Синдром на Churg-Strauss (CSS) (вижте 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 (ALT, AST)	Чести
	Хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен, и смесен тип чернодробно увреждане)	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 реакция от честотата, съобщена в базата данни на клиничните 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, приемали монтелукаст, е съобщена и като много честа при пациенти, приемали плацебо в клиничните изпитвания. [‡]Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти, приемали монтелукаст, е съобщена и като честа при пациенти, приемали плацебо в клиничните 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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
тел.: +35 928903417
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 постмаркетинговия опит и клиничните изпитвания има съобщения за остро предозиране с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози от 1 000 mg и по-високи (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 по-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 хиперреактивност.

Лечение на предозирането

Няма специфична информация за лечението при предозиране на 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: R03D C03

Механизъм на действие

Цистенил-левкотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцитите и еозинофилни гранулоцити. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил-левкотриенови рецептори (CysLT), разположени в дихателните пътища при човека и причиняват реакции, включително бронхоконстрикция, слузна секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили.

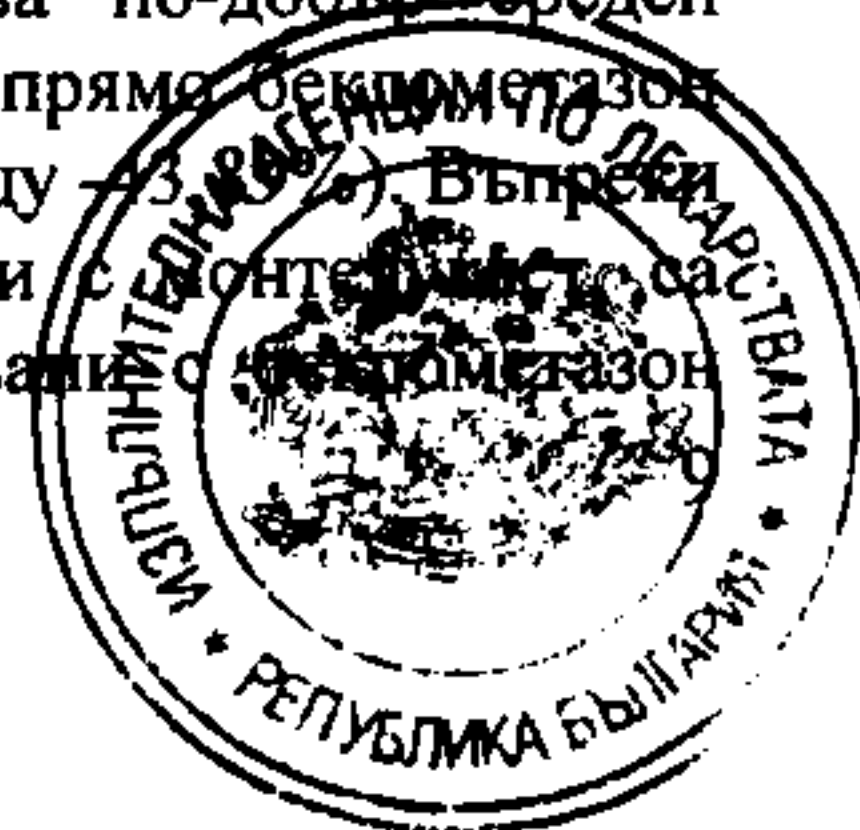
Фармакодинамични ефекти

Монтелукаст е активно вещество, което, приложено перорално, се свързва с висок афинитет и селективност към CysLT₁ рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD₄ в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращият ефект, предизвикан от β-агонистите е адитивен на този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, предизвикана от антигенна провокация, като в ранната, така и в късната фаза. Монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява броя на еозинофилиите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст е довело до значимо понижение на броя на еозинофилиите в дихателните пътища (определено в храчка). При възрастни и педиатрични пациенти от 2 до 14 годишна възраст, монтекуласт, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилиите в периферната кръв, като подобрява контрола на астмата.

Клинична ефикасност и безопасност

В изпитвания при възрастни, 10 mg монтелукаст веднъж дневно, в сравнение с плацебо, е показал значително подобрение в сутрешните стойности на форсирания експираторен обем за минута (FEV₁) (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), сутрешната скорост на пиковия експираторен дебит (AMPEFR) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности), както и значимо намаляване на общата употреба на β-агонисти (-26,1% спрямо -4,6% промяна от изходните стойности). Подобрението в съобщаваните от пациентите симптоми през деня и нощта е било значително по-добро отколкото при плацебо.

Изпитванията при възрастни са показали 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% срещу 1,04%; употреба на β-агонист: -8,70% срещу 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 микрограма два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, въпреки че за 12-седмично изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели за монтелукаст спрямо беклометазон съответно за FEV₁: 7,49% срещу 13,3%; употреба на β-агонисти: -28,28% срещу -43,86%). Въпреки това, в сравнение с беклометазон, висок процент от пациентите, лекувани с монтелукаст, са постигнали 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 са постигнали същия отговор).

В 12-седмично плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години, монтелукаст 4 mg веднъж дневно е подобрил показателите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, независимо от съпътстващата контролна терапия (инхалаторни/небулизирани кортикостероиди или натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на друга контролна терапия. Монтелукаст е подобрил дневните симптоми (включително кашлица, хрипове, проблеми с дишането и ограничения на физическата активност) и нощните симптоми, в сравнение с плацебо. Освен това монтелукаст е намалил употребата на β -агонисти "при нужда" и приложението на кортикостероиди при влошаваща се астма, в сравнение с плацебо. Пациентите на лечение с монтелукаст са имали повече дни без астматични симптоми, в сравнение с тези, получавали плацебо. Терапевтичен ефект е бил постигнат още с първата доза.

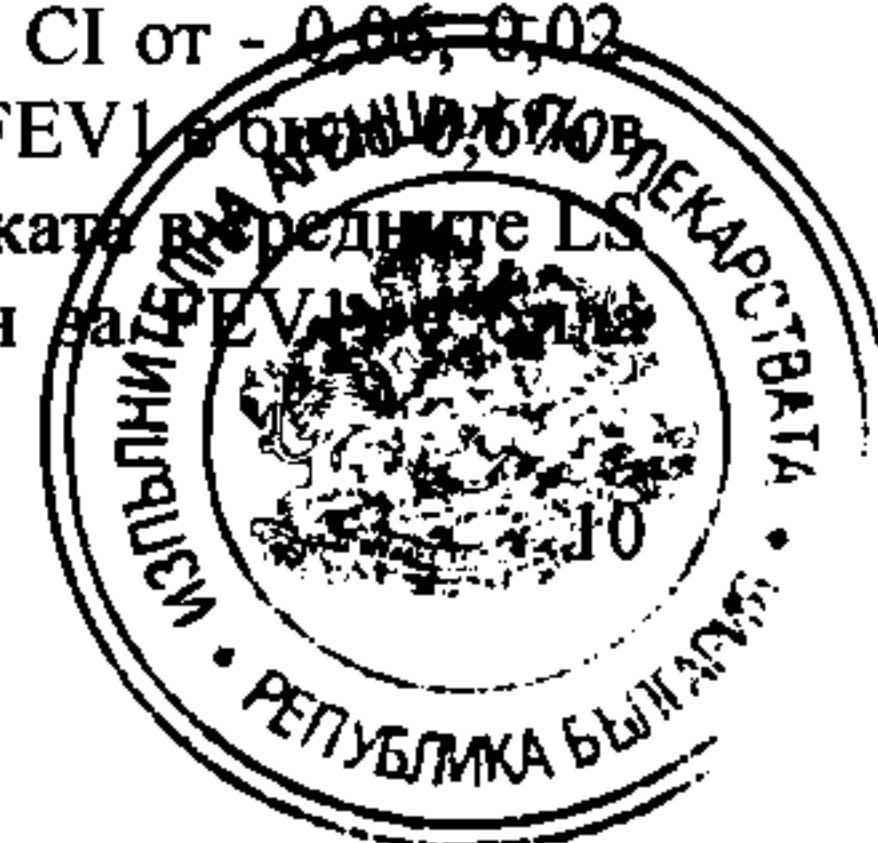
В 12-месечно плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст веднъж дневно 4 mg значимо ($p \leq 0,001$) е редуцирал годишната честота на епизодите на екзацербация на астмата (ЕЕ), в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ спрямо 2,34 ЕЕ, съответно), [ЕЕ се определя като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи приложение на β -агонист, или кортикостероиди (перорални или инхалаторни), или хоспитализация за астма]. Процентът на намаляване в годишната ЕЕ честота е бил 31,9% с 95% доверителен интервал (CI) от 16,9; 44,1.

В плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти между 6 месеца и 5-годишна възраст, с интермитентна астма, но без персистираща астма, лечението с монтелукаст е проведено в продължение на 12-месечен период, или като схема от 4 mg веднъж дневно, или като поредица от 12-дневни курсове, като всеки един от тях започва в началото на епизод на интермитентни симптоми. Не е наблюдавана значима разлика между пациентите, лекувани с монтелукаст 4 mg или плацебо при броя на астматичните епизоди, завършващи с астматичен пристъп, определен като епизод на астма, изискващ използване на здравни ресурси, като например непланирано посещение в лекарски кабинет, спешна помощ или болница, или лечение с кортикостероид перорално, интравенозно или интрамускулно.

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; AM PEF 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойности) и намаление употребата на β -агонист при необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходната).

В 12-месечно изпитване, сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон по отношение контрола на астмата при педиатрични пациенти на възраст между 6 и 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст е бил не по-малко ефикасен от флутиказон по отношение на повишаването на процента дни без лекарства за астма (RFDs), първичната крайна точка. Средно за 12-месечния терапевтичен период, процентът на RFDs се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата за монтелукаст и от 60,9 на 86,7 в групата с флутиказон. Разликата между двете групи в ЛС незначително повишава процентът на RFDs - 2,8 с 95% CI от -4,7; -0,9, но в границите на предварително определения диапазон на неинфериорност. И монтелукаст, и флутиказон са подобрили вариациите за контрола върху астмата, оценени след 12-месечен терапевтичен период:

- FEV1 се е повишил от 1,83 l на 2,09 l в групата с монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата с флутиказон. Междугруповата разлика в средното повишение на стойностите на FEV1 по метода на най-малките квадрати (LS) е била -0,02 l с 95% CI от -0,06; 0,02. Предвиденото незначително нарастване от изходните стойности в % за FEV1 в групата за монтелукаст и 2,7% в групата, лекувана с флутиказон. Разликата в средните LS стойности за промяна спрямо изходното ниво в процента, предвиден за FEV1, не е значима: -2,2% с 95% CI от -3,6; -0,7.



- Процентът на дните с употреба на β -агонист е намалял от 38,0 до 15,4 в групата с монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата с флутиказон. Междогруповата разлика в средните LS стойности за процента дни с β -агонист е била значима: 2,7 с 95% CI от 0,9; 4,5.
- Процентът на пациентите с астматичен пристъп (дефиниран като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непредвидено посещение при лекар, посещение на спешен център или хоспитализация) е бил 32,2 в групата на лечение с монтелукаст и 25,6 в групата на лечение с флутиказон; разликата в съотношението на вероятностите (95% CI) е била значима: равна на 1,38 (1,04; 1,84).
- Процентът на пациентите със системна употреба на кортикостероиди (главно перорални) по време на изпитвания период е бил 17,8% в групата с монтелукаст и 10,5% за групата на флутиказон. Разликата между групите в средните LS стойности е била значима: 7,3% с 95% CI от 2,9; 11,7.

В 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на FEV1 22,33% в групата на монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на FEV1 44,22 минути спрямо 60,64 минути) е било демонстрирано значимо понижение в бронхоконстрикцията при усилие (EIB). Този ефект е бил постоянен през целия 12-седмичен период на изпитването. Понижение в EIB е било демонстрирано и при краткосрочно изпитване на педиатрични пациенти между 6 и 14 години (максимално понижение на FEV1 18,27% спрямо 26,11% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на FEV1 17,76 мин. спрямо 27,98 мин.). Ефектът и при двете изпитвания е бил демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

При аспириин-чувствителни пациенти с астма, получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо е довело до значимо подобрение в контрола на астмата (FEV1 8,55% срещу -1,74% промяна от изходните стойности и намаление в общата употреба на β -агонисти -27,78% срещу 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 три часа (T_{max}) след приложението при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от прием на стандартизирана порция храна. 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 два часа след прилагането при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 63% от стандартизирана порция храна.

След приложение на таблетки за дъвчене от 4 mg на педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години, на гладно, C_{max} се постига 2 часа след приложение. Средното C_{max} е 66% по-високо докато средното C_{min} е по-ниско отколкото при възрастни, приемащи таблетки от 10 mg.

Разпределение:

Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение в стационарно състояние (steady-state) достига 8-11 литра. Изпитванията, проведени при плъхове с радиомаркиран монтелукаст, са показали минимално преминаване на кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркираното вещество 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 не са измерими в стационарно състояние при възрастни и деца.

Цитохром P450 2C8 е основният ензим в метаболизма на монтелукаст. Освен това CYP 3A4 и 2C9 могат да имат минимален принос, въпреки че за итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е доказано, че не променя фармакокинетичните стойности на монтелукаст при здрави пациенти, които са приемали 10 mg монтелукаст дневно. 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, плазмения клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-я ден и <0,2% - в урината. Това, заедно с определената перорална бионаличност показва, че монтелукаст и метаболитите му се екскретират основно през жлъчката.

Специални групи пациенти:

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като монтелукаст и метаболитите му се елиминират през жлъчката, не се очаква да е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни), е наблюдавано понижение на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителната доза от 10 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При проучвания за токсичност при животни, са наблюдавани незначителни серумни биохимични промени в ALT, глюкоза, фосфор и триглицериди, които са имали преходен характер. Признаците на токсичност при животните са били увеличено слюноотделяне, стомашно-чревни симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те са наблюдавани при дози, осигуряващи > 17 пъти системната експозиция при клиничната доза. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (> 232 пъти системната експозиция при клиничната доза). В проучвания при животни монтелукаст не е засегнал фертилитета или репродуктивната способност при системна експозиция, надвишаваща клиничната системна експозиция повече от 24 пъти. Леко понижаване на теглото на новородените е отбелязано при изследване на женския фертилитет при плъхове при 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти клиничната системна експозиция). В проучвания при зайци, по-висока честота на незавършена осификация в сравнение със съответните контролни животни, се наблюдава при системна експозиция > 24 пъти над клиничната системна експозиция при клиничната доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Установено е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.

Не са наблюдавани смъртни случаи при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий при дози до 5 000 mg/kg при мишки и плъхове (съответно 15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове), което е максималната изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната дневна доза за възрастен човек (въз основа на тегло от 50 kg при възрастен пациент).

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



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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421) (SD 200)
Микрокристална целулоза (PH 112)
Кроскармелоза натрий
Аромат на череши (501027 AP0551)
Червен железен оксид (E172)
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да предпази от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Опаковани в OPA-Al-PVC/Al блистер:
Видове опаковки: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 и 200 таблетки.

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

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per.№ 20110488



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

Дата на първо разрешаване: 09.08.2011 г.

Дата на последно подновяване: 27.09.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2024 г.

