

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170022
Разрешение №	11-36205-23-01-2017
Добрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене
Montecon 4 mg chewable tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 4,15 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), който е еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Съдържа 1,2 mg аспартам (E951) и 159,69 mg манитол (E421).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Розова на цвят, пъстра, овална, двойноизпъкнала, необвита таблетка, с гравирани надпис "X" от едната страна и надпис "52" от другата страна, с размери 11,0 mm x 8,0 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене е показан за деца на възраст от 2 до 5 години за лечението на астма като допълнителна терапия при пациентите с лека до умерено тежка персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързодействащите бета агонисти давани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене може да се използва като алтернативна терапевтична възможност към ниските дози кортикостероиди, за пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, без анамнестични данни за скорошни тежки астматични пристъпи, които изискват употребата на перорални кортикостероиди и за които е установено, че не са способни да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Освен това Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене е показан за профилактика на астма на пациенти от 2 годишна възраст и по-големи, при които преобладаващ компонент е бронхоспазм, индуциран от усилия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Това лекарство трябва да се прилага на деца под контрола на възрастни.
Дозата за деца от 2 до 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана веднъж на ден вечер. По отношение на храната Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. В тази възрастова група не е необходима адаптация.



на дозата. Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не е установена за популацията под 2 годишна възраст.

Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчва под 2 годишна възраст.

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 и 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. За пациентите с тежко чернодробно увреждане няма достатъчно данни. Дозата е еднаква за мъже и жени.

Монтелукаст като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти със средно тежка персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативна терапевтична възможност 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, които изискват перорални кортикостероиди и за които е установено, че нямат възможност да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Лека 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 стъпаловидна система за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват по отношение контрола на астмата.

Монтелукаст за профилактика на астма при деца на възраст 2 до 5 години, при които преобладават симптомите на бронхоспазм, провокиран от физически усилия:

При деца на възраст от 2 до 5 години бронхоконстрикцията, провокирана от физически усилия може да бъде главна 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.

Терапия с Монтелукаст във връзка с друго лечение на астма:

Когато лечението с монтелукаст се използва като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва да бъде бърз заместител на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

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

5 mg таблетки за дъвчене се предлагат за деца и юноши на възраст от 6 до 14 години.

4 mg таблетки за дъвчене се предлагат за деца на възраст от 2 до 5 години.

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 перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да подържат 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 ги лекар колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткодействащи β -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва да бъде внезапно заместван от инхалаторни или перорални кортикостероиди.

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

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

В редки случаи пациентите на лечение с антиастматични средства включително монтелукаст, може да се представят със системна еозинофилия, понякога с клинични прояви на васкулит отговарящ на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системна кортикостероидна терапия. Тези случаи обикновено, но не винаги са свързани с намаляването на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Вероятността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с внезапната поява на синдрома на Churg-Strauss не може да бъде изключена, нито установена. Лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на поява на еозинофилия при техните пациенти, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия. Пациентите, които развият подобни симптоми трябва да се преоценят и да се преразгледа терапевтичният режим.

Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не е установена за деца под 2 годишна възраст.

Монтекон 4 mg таблетки за дъвчене съдържат аспартам, източник на фенилаланин. Пациентите с фенилкетонурия трябва да имат предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество равно на 0,674 фенилаланин на доза.

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 за монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (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 клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи



монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарствени продукти, 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 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

Употреба по време на бременност

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

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не са показали причинна връзка между приложението на монтелукаст и появата на малформации (т.е. дефекти на крайниците), за които има редки съобщения от световния пост-маркетингов опит.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко. Изпитванията при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в млякото (вижте точка 5.3). Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само ако се счита за категорично необходим.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи пациентите съобщават за световъртеж или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За определяне на честотата се използват следните критерии: 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 ($< 1/10,000$); с неизвестна честота (не може да се оцени от наличните данни)

Монтелукаст е оценен в клинични изпитвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни и юноши на възраст над 15 години;



- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 деца и юноши на възраст между 6 и 14 години; и
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 деца между 2 и 5 години.

Монтелукаст е оценен 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 нежелани лекарствени реакции по време на клинични изпитвания са съобщавани често при пациентите лекувани с монтелукаст в по-висока честота от пациентите на плацебо:

Системо-органен клас	Възрастни пациенти 15 години и по-възрастни (две 12-седмични изпитвания; n=795)	Деца и юноши 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Деца 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване; n=461) (едно 48-седмично изпитване n=278)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие	
Нарушения на стомашно-чревния тракт	коремна болка		коремна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			жажда

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

Общо 502 деца 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.

Пост-маркетингов опит

Нежеланите реакции, съобщени при пост-маркетингова употреба, са изброени в таблицата по-долу по системо-органен клас и термин за специфична нежелана реакция. Категориите честота са изчислени на базата на съответните клинични изпитвания.

Системо-органен клас	Термин за нежелана реакция	Категория честота*
Инфекции и инфестации	инфекция на горните дихателни пътища [†]	Много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	повишена тенденция към кървене.	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, безпокойство, тремор [§])	Нечести
	нарушение на вниманието, нарушения на паметта	Редки
	халюцинации, дезориентация, мисли за самоубийство и суицидно поведение	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), 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 модел на увреждане на черния дроб)	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив [‡]	Чести
	кръвонасядания, уртикария, пруритус	Нечести
	ангиоедем	Редки
	еритема нодозум, еритема мултиформе	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия [‡]	Чести
	астения/изтощение, физическо	Нечести



	неразположение, оток	
*Категория честота: определена за всеки термин за 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, получили монтелукаст, е съобщена и като много честа при пациенти, получили плацебо в клиничните изпитвания. [‡]Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти, получили монтелукаст, е съобщена и като честа при пациенти, получили 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

Симптоми:

Няма налична специфична информация относно лечението на предозиране с монтелукаст. 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 пост-маркетинговия 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. 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:

Не е известно дали монтелукаст се диализира посредством перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарства за лечение на обструктивни заболявания на дихателните пътища за системно приложение, левкотриенови рецепторни антагонисти.
АТС код: R03D C03



Цистениловите левкотриени (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, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили.

Монтелукаст е активна съставка, приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към CysLT₁ рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния LTD₄ в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращият ефект, предизвикан от β -агонист беше адитивен спрямо този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията благодарение на антигенното активиране. Монтелукаст в сравнение с плацебо намалява броя на еозинофилите в периферната кръв при възрастни и деца. В отделно изпитване лечението с монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка). При възрастни и деца от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст в сравнение с плацебо намалява еозинофилите в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

В изпитвания при възрастни, 10 mg монтелукаст веднъж дневно, сравнен с плацебо е доказал значително подобрене в сутрешния форсиран експираторен обем за минута (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), АМ върховия експираторен дебит (PEFR) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности) и значимо намаление в общата употреба на β -агонисти (-26,1% спрямо -4,6% промяна от изходните стойности). Подобреното в съобщаваните от пациентите симптоми 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 ФЕО₁: 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, макар че за 12-седмично изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели за монтелукаст спрямо беклометазон съответно за ФЕО₁: 7,49% срещу 13,3%; употреба на β -агонисти: -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 ФЕО₁ от приблизително 11% или повече над изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

В 12-седмично плацебо-контролирано изпитване при 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 терапия (инхалаторни/с небулизатор 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. Пациенти, получаващи монтелукаст имали повече дни без астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Терапевтичният ефект е бил постигнат още с първата доза.



В 12-месечно плацебо-контролирано изпитване при 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 редукция в годишната ЕЕ честота е бил 31,9% с 95% коефициент на доверителност от 16,9, 44,1.

В плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти между 6 месеца и 5-годишна възраст, които са имали интермитентна астма, но не са имали персистираща астма, лечението с монтелукаст се прилага в продължение на 12-месечен период или като режим от 4 mg веднъж дневно или като поредица от 12-дневни курсове, които са започнати при началото на даден 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 един 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 пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо значително подобрява респираторната функция (ФЕО₁ 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; върхов експираторен дебит 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 контрол на астмата при пациенти на възраст между 6 и 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст не е бил по-лош от флутиказон в повишаването на процента на свободните от астма дни (САД), първичната крайна точка. В осреднения над 12-месеца терапевтичен период, процентът на САД 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 САД - 2,8 с 95% коефициент на доверителност 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:

- ФЕО₁ е нараснал от 1,83 l на 2,09 l в групата с групата с монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата с флутиказон. Междугруповата разликата по отношение на ЛС незначително увеличение във ФЕО₁ е била -0,02 l с 95% коефициент на доверителност от -0,06, 0,02. Предвиденото незначително нарастване от изходните стойности в % за ФЕО₁ беше 0,6% в групата за монтелукаст и 2,7% в групата, лекувана с флутиказон. Разликите за промени от изходните стойности в предвидени проценти за ФЕО₁ са били значителни: -2,2% с 95% коефициент на доверителност на -3,6, -0,7.
- В проценти дните с употреба на β -агонист са намалели от 38,0 до 15,4 в групата с монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата с флутиказон. Разликата между групите по отношение на процентите на дните с β -агонист е била 2,7 с 95% коефициент на доверителност 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 с 95% коефициент на доверителност е еквивалентен 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 е била 7,3% с 95% коефициент на доверителност на 2,9; 11,7.

В 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на ФЕО_1 22,33% за групата с монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на ФЕО_1 44,22 мин. спрямо 60,64 мин.) е било демонстрирано значимо понижение в бронхоконстрикцията при усилие. Този ефект е бил постоянен през целия период от 12 седмици на изпитването. Понижение в бронхоконстрикцията при усилие е било демонстрирано и при краткосрочно изпитване на деца и юноши между 6 и 14 години (максимално понижение на ФЕО_1 18,27% спрямо 26,11% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на ФЕО_1 17,76 мин. спрямо 27,98 мин.). Ефектът и при двете изпитвания е бил доказан също и в края на интервала с еднократна дневна доза.

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 (ФЕО_1 8,55% срещу -1,74% промяна от изходния и намаление в общата употреба на β -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходния показател).

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 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 два часа след прилагането при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 63% от стандартната храна.

След приложение на таблетки за дъвчене от 4 mg на 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, получаващи таблетки от 10 mg.

Разпределение: Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение при 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 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 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 минимален принос, въпреки че за итраконазол, инхибитор на



CYP 3A4, е доказано, че не променя фармакокинетичните променливи на монтелукаст при здрави пациенти, които са получили 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 хора, 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.

Специфични групи пациенти: Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност. Изпитвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и метаболитите му 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 степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни) се наблюдава понижаване на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната 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, преходни по своята природа. Признаците на токсичност при животните са били увеличено слюноотделяне, стомашно-чревни симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те са наблюдавани при дози, които са предоставили > 17 пъти над системната експозиция при клиничната доза. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (> 232 пъти над системната експозиция при клиничната доза). При проучвания върху животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивната способност при системна експозиция, надвишаваща клиничната системна експозиция с повече от 24 пъти. Леко понижаване на теглото при малките е отбелязано при изследване на женския фертилитет при плъхове при 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти над клиничната системна експозиция). При 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 настъпили 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) при максималната изпитана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти над препоръчаната дневна доза за възрастен човек (въз основа на тегло от 50 kg. при възрастен пациент).

Монтелукаст се определя като нефототоксичен при мишки за спектъра 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 гърба на мишки.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (101) и (102)
Кроскармелоза натрий
Хидроксипропилцелулоза
Аромат на череши
Червен железен оксид (E172)
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковани в Al /Al блистер.
Видове опаковки: 30 таблетки.

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

ФАРМАКОНС АД
бул."Пейо К. Яворов" №44, ет.1,
София 1164
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2016

