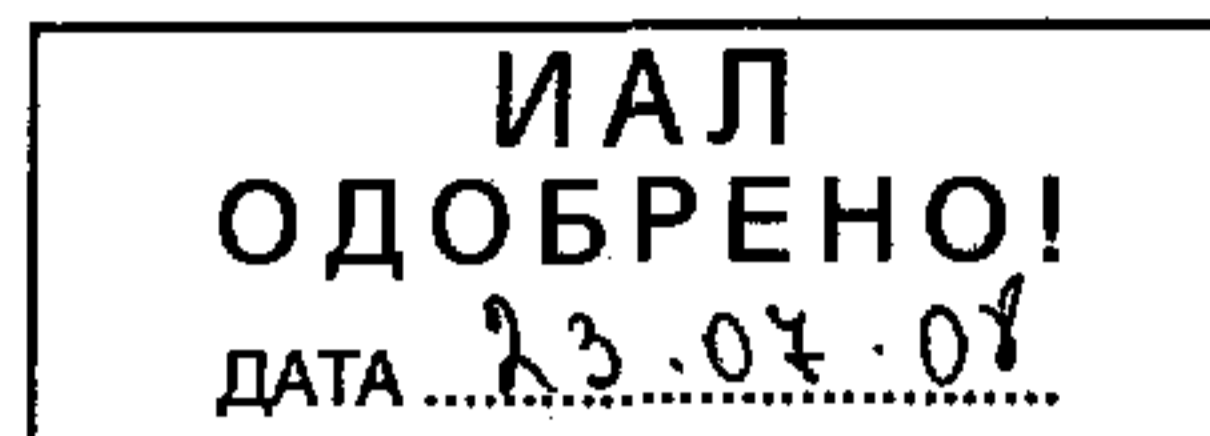


1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Monkasta** 4 mg chewable tablets  
**Monkasta** 5 mg chewable tablets  
 Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене  
 Монкаста 5 mg таблетки за дъвчене



## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа 4 mg или 5 mg монтелукаст (montelukast) като монтелукаст натрий (като montelukast sodium).

Помощни вещества:

	4 mg таблетки	5 mg таблетки
аспартам	1,2 mg	1,5 mg

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6,1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Монкаста 4 mg таблетки за дъвчене са розови, шарени, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки, със скосени краища и надпис 4 от едната страна.

Монкаста 5 mg таблетки за дъвчене са розови, шарени, кръгли, леко двойноизпъкнали таблетки, със скосени краища и надпис 5 от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Показания

Монкаста е показан за лечение на астма като допълнителна терапия за тези пациенти с лека до умерена персистираща астма, които не се повлияват адекватно от инхалационни кортикостероиди и при такива, при които  $\beta$ -агонисти с бързо действие не осигуряват адекватен контрол на астмата.

Монкаста може да бъде също и алтернативна възможност към инхалационните кортикостероиди в ниски дози при пациенти с лека персистираща астма, които не са имали наскоро сериозен астматичен пристъп, който да изисква употребата на орален кортикостероид и при такива, които не показват подобрене при употребата на инхалационни кортикостероиди (виж Раздел 4,2)

Монкаста е показан също и за профилактика на астма, при която преобладаващ елемент е бронхоспазм в резултата на физическо натоварване.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката при педиатрични пациенти на възраст 2-5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приета вечер. Ако приема е близо до хранене, Монкаста трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. Сигурността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не е доказана при педиатрични пациенти по-малки от 2 годишна възраст.

Дозировката при педиатрични пациенти на възраст 6-14 е една таблетка за дъвчене от 5 mg дневно, приета вечер. Ако приема е близо до хранене, Монкаста трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група.

### Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Монкаста по отношение на контрола на астмата се наблюдава след един ден. Пациентите трябва да се съветват да продължат да приемат Монкаста дори и когато астмата им е под контрол, и особено 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 инхалационни кортикостероиди в ниска доза при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена, повтаряща се астма. Употребата на монтелукаст като възможност за алтернативно лечение на инхалационни кортикостероиди в ниски дози при деца с лека, повтаряща се астма трябва да се предприеме при пациенти, при които не са имали наскоро тежък астматичен пристъп, който да изисква орална употреба на кортикостероид и които са показали, че нямат подобрение от употребата на инхалационни кортикостероиди (виж Раздел 4,1). Лека, персистираща астма се определя когато астматичните симптоми са 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 повторна поява (обикновено след един месец), трябва да се прецени допълнителна или различна противовъзпалителна терапия на астмата, основана на системата „стъпка по стъпка“. Пациентите трябва периодично да бъдат оценявани за контрола на тяхната астма.

### Лечение с Монкаста във връзка с друго лечение на астма

Когато лечението с Монкаста се прилага като допълнителна терапия към инхалационните кортикостероиди, Монкаста не трябва внезапно да се замества с инхалационни кортикостероиди (виж Раздел 4.4).

Предлагат се и таблетки от 10 mg за лица на 15 годишна възраст и по-възрастни.



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Предлагат се таблетки за дъвчене от 5 mg за педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст.

Предлагат се таблетки за дъвчене от 4 mg за педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст.

### 4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват оралния монтелукаст за лечение на острите 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 инхалационен  $\beta$ -агонист с бързо действие. Пациентите трябва да потърсят съвета на техния лекар при първа възможност, ако се нуждаят от по-чести инхалации с бързодействащия  $\beta$ -агонист отколкото обикновено.

Монкаста не трябва да бъде внезапно заместван с инхалатор или кортикостероид.

Няма данни, които да показват, че дозата на оралните 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 с последван Churg-Strauss синдром, състояние, което често изисква терапия със системни кортикостероиди. Обикновено тези случаи, но не винаги обаче, се свързват с намаляване или спиране на оралната кортикостероидна терапия. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с поява на синдрома Churg-Strauss не може нито да се изключи, нито да се потвърди. Лекарите трябва да бъдат внимателни за развитието на еозинофилия, васкулитен обрив, влошени белодробни симптоми, сърдечни усложнения и/или невропатия при техните пациенти. Пациентите, които развият тези симптоми трябва да се наблюдават и да се преосмисли режима на лечението им.

Сигурността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не са установени при педиатрични пациенти, по малки от 2 годишна възраст.

*Специална информация за някои от помощните вещества.*

Монкаста съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Пациентите с фенилкетонурия трябва да имат предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 5 mg съдържа фенилаланин в количество еквивалентно на 0,842 mg фенилаланин в доза; и всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество еквивалентно на 0,674 mg фенилаланин в доза.

### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

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

*In vitro* изследванията показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Обаче, данните за клиничните взаимодействия лекарство-лекарство, включващи монтелукаст и розиглитазон (представителна извадка лекарствен субстрат основно метаболизиран 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).

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Употреба по време на бременност

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

Ограничените данни от приложение при бременни не показват причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформациите (например дефекти на лимба), които са съобщавани в световен мащаб след пускане на лекарствения продукт на пазара.

Монкаста може да се употребява по време на бременност само когато ползата за майката, превишава потенциалния риск за плода.

##### Употреба по време на кърмене

Проучванията при плъхове показват, че монтелукаст се излъчва в кърмата (виж Раздел 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в майчината кърма.

Монкаста може да се употребява по време на кърмене само когато ползата за майката, превишава потенциалния риск за плода.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

Няма съобщения монтелукаст да повлиява върху способността на пациентите да шофират или работят с машини. В редки случаи обаче има съобщения за сънливост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Нежеланите лекарствени реакции които могат да възникнат по време на лечението с монтелукаст се класифицират в следните групи в зависимост от честотата:

Много чести ( $\geq 1/10$ )

Чести ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Нечести ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )

Редки ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )

Много редки ( $< 1/10,000$ ), неизвестни (не могат да се преценят от наличните данни).

Монтелукаст е оценяван при клинични проучвания както следва:

- • 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти, на 15 години и по-възрастни
- • 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти, от 6 до 14 годишна възраст и
- • 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти, от 2 до 5 годишна възраст.

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

Класифициране по органи и системи	Възрастни пациенти на 15 и повече години (Две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст 6 до 14 години (Едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48-седмично проучване; n=278)
<i>Нарушения на нервната система</i>	главоболие	главоболие	
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	коремна болка		коремна болка
<i>Общи нарушения и състояния на мястото на приложение</i>			жажда

При продължително лечение при клиничните проучвания при сравнителен брой пациенти от 2 годишна възраст до възрастни и в напреднала възраст и при по-дълъг период от 12

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

месеца при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, профила на безопасност не се променя.

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

*Опит след пускане на пазара*

Следните нежелани лекарствени реакции са съобщавани много рядко (при по-малко от 1/10 000), при употреба след пускане на пазара:

Сърдечни нарушения:

- палпитации.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

- повишена склонност към кървене

Нарушения на нервната система:

- замаяност, сънливост, парестезии/хипоестезии, крампи.

Стомачно-чревни нарушения:

- диспепсия, диария, гадене, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

- ангиоедем, синини по кожата, уртикария, пруритус, обрив

Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан:

- артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

- едем.

Нарушения на имунната система:

- реакции на свръхчувствителност включително анафилаксия, ангиоедем, обрив, уртикария и изолирани съобщения за случаи на чернодробна еозинофилна инфилтрация.

Хепато-билиарни нарушения:

- повишаване на стойностите на серумните трансаминази (ALT, AST), холестатичен хепатит

Психични нарушения:

- кошмари и халюцинации, раздразнителност, сънливост, безсъние, възбуда включително агресивно поведение, безпокойство.

В много редки случаи има съобщения за Churg-Strauss синдром (CSS) при пациенти с астма, лекувани с монтелукаст. (виж раздел 4.4).



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

## 4.9 Предозиране

Няма специална информация за лечение на предозиране с монтелукаст. При продължителните проучвания при астма, монтелукаст е прилаган в дози до 200 mg/дневно при възрастни пациенти за 22 седмици и при краткотрайни проучвания 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 1000 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 ефекти при болшинството от пациенти при които е съобщено за предозиране. Най-често възникналите нежелани съобщения са съответствали на профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна свръхреактивност.

Не е известно дали монтелукаст може да се отстрани чрез перитонеална- или хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противоастматични средства за системно приложение, левкотриенов рецепторен антагонист. АТС код: R03DC03.

Цистеинил левкотриените ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) са мощни противовъзпалителни 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 включват редица реакции на въздухоносните пътища, включително бронхоспазъм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинфилно въвличане. Монтелукаст е ордно активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с рецептора CysLT<sub>1</sub>. При проведените клинични проучвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията предизвикана от инхалиран  $LTD_4$  в дози по ниски от 5 mg. Бронходилатацията е отчетена в рамките на два часа след орално приложение. Бронходилатацията причинен от  $\beta$ -агонисти е била адитивна на тази причинена от монтелукаст. Лечението с монтелукаст потиска двете ранната- и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължащи се на антигенно активиране. 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 спутума). При възрастни и педиатрични пациенти от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферното кръвообръщение и подобрява клинично контрола на астмата.

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

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 честота на върховия експираторен обем (24,54% към 3,3% промяна от изходната стойност) и значителен спад в употребата на  $\beta$ -агонисти (-26,1% към -4,6% промяна от изходната стойност). Значително подобрява споделените от пациента дневни симптоми и нощни събуждания в сравнение с плацебо.

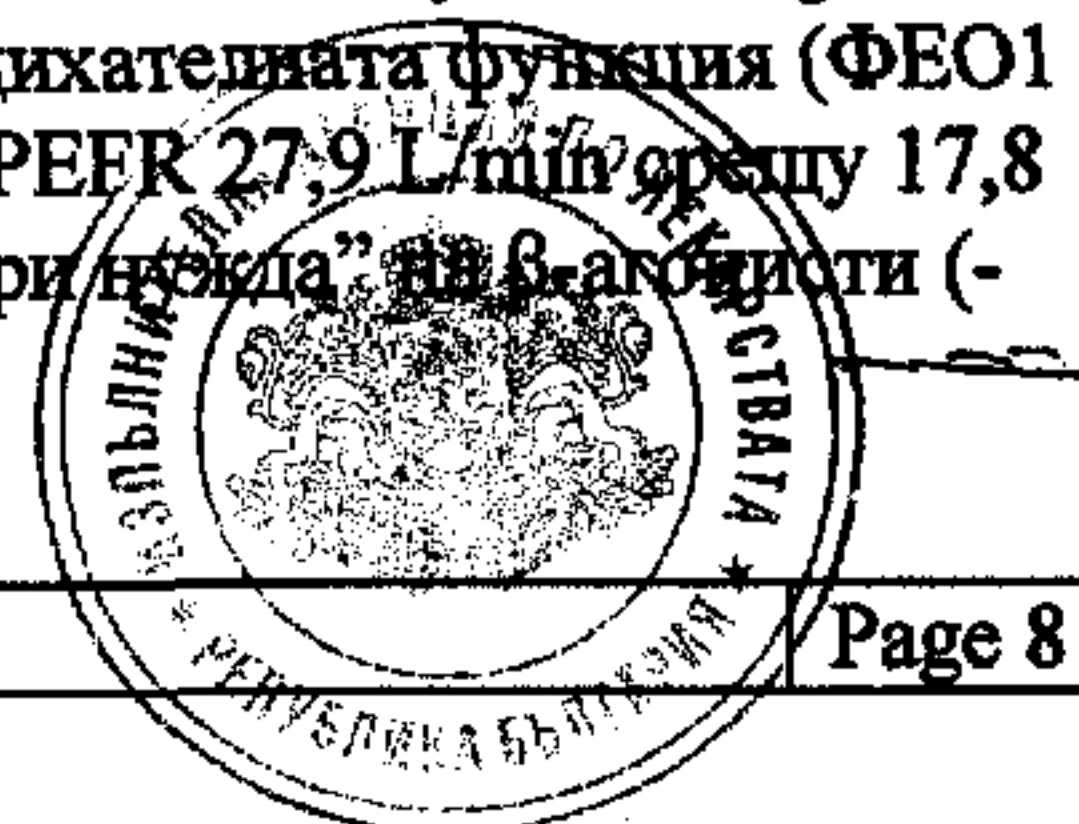
Проучвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна от изходната стойност при инхалиране на беклометазон плюс монтелукаст, в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО1: 5,43% към 1,04%; приети  $\beta$ -агонисти: -8,70% към 2,64%). Сравнен с инхалационен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно небулизатор), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че при проучване над 12 седмици, беклометазон осигурява по-голям терапевтичен ефект (% промяна от изходната стойност при монтелукаст в сравнение с беклометазон, съответно за ФЕО1: 7,49% към 13,3%; приети  $\beta$ -агонисти: -28,28% към -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 ФЕО<sub>1</sub> при приблизително 11% или повече над изходна терапия докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст достигат същия отговор).

При 12-седмично, плацебо-контролирано поручване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно подобрява параметрите на контрола на астмата в сравнение с плацебо, независимо от едновременната контролираща терапия (инхалаторни/небулиризиращи кортикостероиди или инхалаторен/небулиризиращ кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на никаква друга контролираща терапия. Монтелукаст подобрява симптомите през деня (включително кашлица, задух, затруднено дишане и ограничаване на активността) и симптомите през нощта в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява употребата „при нужда“ на  $\beta$ -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 (ЕО) в сравнение с плацебо (1,60 ЕО към 2,34 ЕО, съответно) [ЕО дефинирана като  $\geq 3$  последователни дни със симптоми през деня, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалаторни) или хоспитализация поради астма]. Процентното намаление в годишната ЕО честота е 31,9% с 95%CI на 16,9; 44,1.

В 8-седмично проучване при деца 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) намалява употребата „при нужда“ на  $\beta$ -агонисти (-11,7% срещу +8,2% промяна от изходното ниво).





1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

12-месечно проучване, сравняващо ефективността 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 свободни от криза на астма дни (СКАД). През 12-месечния период на лечение, средният процент на СКАД се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата на монтелукаст и от 69,9 на 86,7 в групата на флутиказон. Междугруповата разлика в средното повишение на процента СКАД 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 при повишение на процента предвидена стойност на ФЕО1 е 0,02 L с 95% CI 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. Средното повишение от изходните стойности на предвиденото ФЕО1 е -2,2% с 95% CI от -3,6; 0,7%.

- Процентът на дните с употреба на  $\beta$ -агонисти намалява от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 до 12,8 при флутиказон. Междугруповата разлика за дните с употреба на  $\beta$ -агонисти е 2,7 заедно 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, изискващо 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; при отношение (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 е 7,3% при 95% CI от 2,9;11,7.

Значително намаление на предизвиканата от физическа активност бронхоконстрикция (ПФАБ) 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 ПФАБ се демонстрира също и в краткосрочно проучване при деца между 6 и 14 години (максималния спад на ФЕО1 18,27% срещу 26,11%; време за възстановяване 5% от изходните ФЕО1 17,76 мин и 27,98 мин). Ефектът в двете проучвания е демонстриран на веднъж дневно дозов интервал.

При пациенти с чувствителна към аспирин астма, приемащи като придружаващо лечение инхалаторни или перорални кортикостероиди лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, резултира в значително подобрене на контрола върху астмата (FEV<sub>1</sub> 8,55% към -1,74% промяна от изходните нива и намаляване в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходните нива).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция:

След орално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) за филмираните таблетки от 10 mg се достига три часа (T<sub>max</sub>) след



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

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 два 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 от 2 до 5 годишна възраст 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 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.

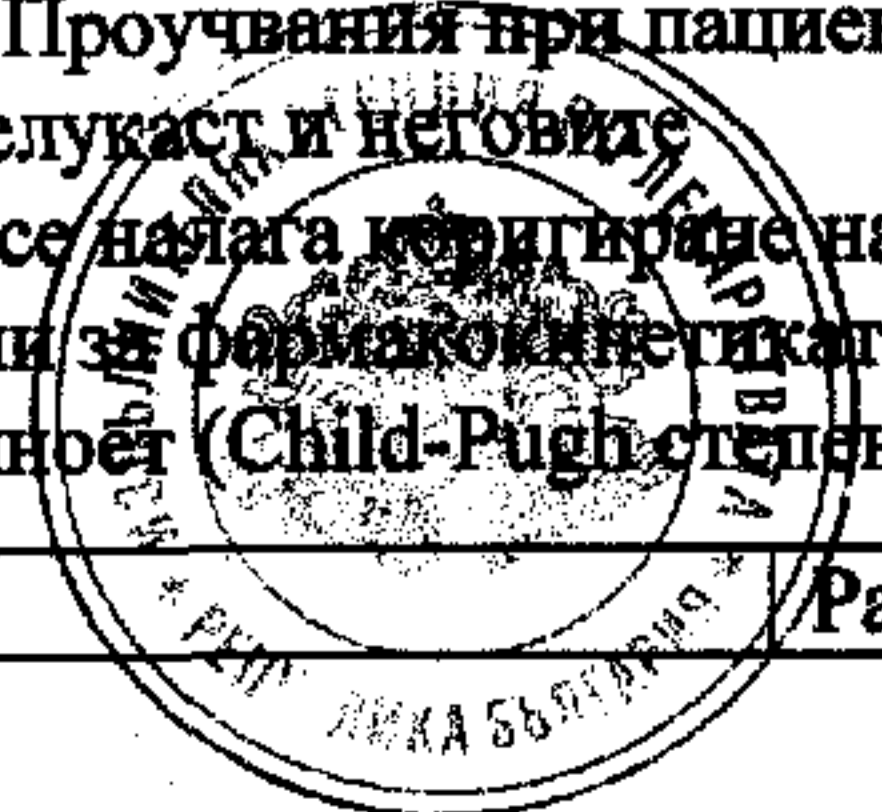
*In vitro* изследванията при които са използвани човешки чернодробни микрозомни, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микрозомни, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите към терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

#### *Елиминиране:*

Плазменният 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 открита 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 необходимо съобразяване на дозировката при пациенти в напреднала възраст, или при такива с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Проучвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират преди всичко чрез жлъчката, не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9).



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

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-кратно по-голяма доза от клиничната). При проучванията при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване с плъхове за фертилитета е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (>69-кратно клиничната доза). 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 клиничната 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 5000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове респективно) максимално изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната 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-кратно превишаване над клиничната доза).

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)  
Микрокристална целулоза  
Croscarmellose sodium  
Хидроксипропилцелулоза  
Аспартам (E951)  
Железен оксид, червен (E172)  
Аромат на боровинка



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	DK, EE, FI, NO, PL, LT, BG

Магнезиев стеарат

## 6.2 Несъвместимости

Не са приложени.

## 6.3 Срок на годност

2 години.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка за да се предпазва от светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

OPA/Al/PVC//Al блистер: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 или 200 таблетки за дъвчене по 4 mg, в картонена кутия.

OPA/Al/PVC//Al блистер: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 или 200 таблетки за дъвчене от 5 mg, в картонена кутия.

Не всички опаковки могат да са на пазара.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

## 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

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

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

