

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Monkasta – Монкаста 4 mg таблети за цваќање

Monkasta – Монкаста 5 mg таблети за цваќање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета за цваќање содржи 4,16 mg и 5,20 mg монтелукаст натриум, еквивалентен на 4 mg и 5 mg монтелукаст, соодветно.

Ексципиенс:

	таблети од 4 mg	таблети од 5 mg
аспартам	1,2 mg	1,5 mg

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета за цваќање.

Таблетите за цваќање Монкаста се тркалезни таблети со розова боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Монкаста таблети за цваќање 4 mg

Лекот Монкаста е индициран за терапија на астма, како дополнителна терапија кај децата на возраст од 2 до 5 години со лесна до умерена перзистентна астма, кои не се соодветно контролирани на инхалаторни кортикостероиди и кај кои бета-агонистите со кратко дејство кои се користат "по потреба", нудат несоодветна клиничка контрола на астмата.

Лекот Монкаста може да биде опција за алтернативна терапија наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај децата на возраст од 2 до 5 години со лесна перзистентна астма, кои немаат неодамнешна историја на сериозни напади на астма за кои било потребно користење на орални кортикостероиди, и кај кои е докажано дека не се способни да користат инхалаторни кортикостероиди (погледнете во точка 4.2).

Лекот Монкаста е исто така индициран за профилакса на астма кај деца на возраст од 2 години и постари, каде што доминантна компонента е бронхоконстрикција индуцирана од вежбање.

Монкаста таблети за цваќање 5 mg

Лекот Монкаста е индициран за терапија на астма, како дополнителна терапија кај пациентите со лесна до умерена перзистентна астма кои не се соодветно контролирани на инхалаторни кортикостероиди и кај кои бета-агонистите со кратко дејство кои се користат "по потреба", нудат несоодветна клиничка контрола на астмата.

Лекот Монкаста може да биде опција за алтернативна терапија наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај пациентите со лесна перзистентна астма, кои немаат неодамнешна историја на сериозни напади на астма за кои било потребно користење на перорални кортикостероиди, и кај кои е докажано дека не се способни да користат инхалаторни



кортикостероиди (погледнете во точка 4.2).

Лекот Монкаста е исто така индициран за профилакса на астма, каде што доминантна компонента е бронхоконстрикција индуцирана од вежбање.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Монкаста таблети за цвакање 4 mg

Овој лек треба да му се дава на детето единствено под надзор на возрасно лице.

Препорачаната доза за деца на возраст од 2 до 5 години е една таблета за цвакање од 4 mg дневно и таа треба да се земе во вечерните часови. Во однос на храната, лекот Монкаста треба да се земе 1 час пред или 2 часа по оброкот. Не е потребно прилагодување на дозата кај оваа возрасна група.

Монкаста таблети за цвакање 5 mg

Препорачаната доза за педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години е една таблета за цвакање од 5 mg дневно и таа треба да се земе во вечерните часови. Во однос на храната, лекот Монкаста треба да се земе 1 час пред или 2 часа по оброкот. Не е потребно прилагодување на дозата кај оваа возрасна група.

Општи препораки

Терапевтскиот ефект на монтелукаст врз контролните параметри на астмата се појавува во рок од еден ден. Пациентите треба да се советуваат да продолжат да го земаат лекот монтелукаст во периодите додека нивната астма е контролирана, како и во периодите на влошување на астмата.

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежна инсуфициенција, или благо до умерено хепатално нарушување. Не постојат податоци за пациенти со тешко хепатално нарушување. Дозата е иста за пациентите кои се припадници на двата пола, мажи и жени.

Лекот Монкаста како опција за алтернативна терапија наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди при терапија на лесна перзистентна астма

Монтелукаст не се препорачува како монотерапија кај пациенти со умерена перзистентна астма. Употребата на монтелукаст како опција за алтернативна терапија на ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај деца со умерена перзистентна астма треба да се земе во предвид само кај пациенти кои немаат неодамнешна историја на сериозни напади на астма за кои било потребно користење на перорални кортикостероиди, и кај кои е докажано дека не се способни да користат инхалаторни кортикостероиди (погледнете во точка 4.1). Блага перзистентна астма се дефинира како појава на симптоми на астма повеќе од еднаш неделно, но помалку од еднаш на ден, појава на ноќни симптоми повеќе од два пати месечно, но помалку од еднаш неделно, и нормална функција на белите дробови помеѓу епизодите. Ако не се постигне задоволителна контрола на астмата при контролниот преглед (обично во рок од еден месец), треба да се процени потребата од дополнителна или различна анти-инфламаторна терапија за терапија на астмата врз основа на системот чекор по чекор. Контролата на астмата на пациентите треба периодично да се проценува.

Лекот Монкаста за профилакса на астма кај пациенти на возраст од 2 до 5 години каде што доминантна компонента е бронхоконстрикција индуцирана од вежбање.

Кај деца на возраст од 2 до 5 години, бронхоконстрикција индуцирана од вежбање може да биде доминантна манифестација на перзистентната астма за која што е потребна терапија со инхалаторни кортикостероиди. Пациентите треба да се проценат по 2 до 4 недели од почетокот на терапијата со монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен одговор, треба да се земе во предвид дополнителна или различна терапија.

Терапија со лекот Монкаста при други третмани на астма



Кога терапијата со лекот Монкаста се користи како дополнителна терапија на инхалаторни кортикостероиди, терапијата со лекот Монкаста не треба да се воведи нагло како замена за терапијата со инхалаторни кортикостероиди (погледнете во точка 4.4).

За возрасните и за адолесцентите на возраст од 15 години и постари достапни се филм-обложени таблети од 10 mg.

Педијатриска популација

Немојте да им ги давате таблетите за цвакање Монкаста од 4 mg на деца помлади од 2 години. Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на таблетите за цвакање Монкаста од 4 mg кај деца на возраст под 2 години.

Немојте да им ги давате таблетите за цвакање Монкаста од 5 mg на деца помлади од 6 години. Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на таблетите за цвакање Монкаста од 5 mg кај деца на возраст под 6 години.

Начин на употреба

За перорална употреба.

Таблетите треба да се изцвакаат пред да се голтнат.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција монтелукаст или на некој од ексципиенсите.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не користат перорална форма на монтелукаст за терапија на акутни напади на астма и секогаш да го имаат на располагање својот вообичаен лек со брзо дејство против напади на астма. Ако дојде до појава на акутен напад, треба да се користи инхалаторен бета-агонист со брзо дејство. Пациентите треба да се советуваат со својот лекар што е можно поскоро, доколку им се потребни повеќе инхалации на бета-агонисти со брзо дејство од вообичаеното.

Монтелукаст не треба да се воведи нагло како замена за инхалаторни или перорални кортикостероиди.

Не постојат податоци кои укажуваат на тоа дека дозата на пероралните кортикостероиди може да се намали при истовремена терапија со монтелукаст.

Во ретки случаи, кај пациентите на терапија со анти-астматични лекови вклучувајќи го и монтелукаст, може да дојде до појава на системска еозинофилија, која понекогаш се појавува со клинички карактеристики на васкулитис, конзистентни со Churg-Strauss-ов синдром, состојба која често се третира со терапија со системски кортикостероиди. Овие случаи вообичаено, но не секогаш, се поврзани со намалување или повлекување на терапијата со перорални кортикостероиди. Иако не била утврдена каузална поврзаност со антагонизмот на леукотриенските рецептори, лекарите треба да бидат свесни дека кај нивните пациенти може да се појават еозинофилија, васкулитен исип, влошување на белодробни симптоми, срцеви компликации, и/или невропатија. Пациентите кај кои ќе се развијат овие симптоми треба повторно да се проценат и треба да бидат проценети нивните терапевтски режими.

Терапијата со монтелукаст не ја менува потребата пациентите со астма која е осетлива на аспирин да го избегнуваат земањето на аспирин и други нестероидни антиинфламаторни лекови.

Неуропсихијатриски настани се пријавени кај возрасни, адолесценти, и деца кои земале од лекот Монкаста (погледнете во точка 4.8). Пациентите и лекарите треба да се



предупредат за неуропсихијатриски настани. На пациентите и/или луѓето кои се грижат за нив треба да им се дадат инструкции да го известат нивниот лекар доколку се појават овие промени. Лекарите кои го препишуваат овој лек треба внимателно да го евалуираат односот на ризикот и користа од продолжување на терапијата со лекот Монкаста доколку се појават вакви настани.

Важни информации за некои од помошните состојки на лекот Монкаста

Лекот Монкаста содржи аспартам, кој е извор на фенилаланин. Тој може да биде штетен за луѓето со фенилкетонурија.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Монтелукаст може да се зема истовремено со други лекови кои рутински се користат за профилакса и третман на хронична астма и алергиски ринитис. Во студиите за интеракции со лекот, препорачаните дози на монтелукаст немале клинички значајни дејства врз фармакокинетиката на следните лекови: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Површината под крива на плазма концентрација (AUC) за монтелукаст била намалена за приближно 40% кај пациентите при ко-администрација на фенобарбитал. Поради фактот што монтелукаст се метаболизира преку CYP 3A4, 2C8 и 2C9, треба да се внимава, особено кај децата, кога монтелукаст се ко-администрира со индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9, како што се фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro студиите покажале дека монтелукаст е потентен инхибитор на CYP 2C8. Меѓутоа, податоците од клиничката студија на интеракција на монтелукаст и розиглитазон (пробен супстрат, претставник на лекови кои главно се метаболизираат преку CYP 2C8) покажале дека монтелукаст не го инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Поради тоа, не се очекува дека монтелукаст може значително да го промени метаболизмот на лековите кои се метаболизираат преку овој ензим (на пр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro студиите покажале дека монтелукаст е супстрат за CYP 2C8, и во помалку значителен обем, за 2C9 и 3A4. Во една студија на клиничка интеракција на монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и на 2C9), гемфиброзил ја зголемил системската изложеност на монтелукаст за 4,4 пати. Не е потребно рутинско прилагодување на дозата на монтелукаст, при ко-администрација со гемфиброзил или други инхибитори на CYP 2C8, но лекарот треба да биде свесен за потенцијалот за зголемување на несаканите дејства.

Врз основа на *in vitro* податоците, не се очекуваат клинички значајни интеракции со помалку потентните инхибитори на CYP 2C8 (на пример, триметоприм). При истовремена администрација на монтелукаст со итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не дошло до значително зголемување на системската изложеност на монтелукаст.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Студиите на животни не укажуваат на штетни дејства во однос на бременоста или ембрионалниот/феталниот развој.

Достапните податоци од објавените преоспективни и ретроспективни кохорт студии за употреба на монтелукаст кај бремени жени ги евалуираа главните дефекти при раѓање и не установија поврзаност на ризик при употребата на лекот. Достапните студии имаат методолошки лимитации, вклучително мала големина на примерок, во некои случаи собирање на податоците од ретроспективната студија, и неконзистентни резултати на компарација

Монтелукаст може да се користи во текот на бременоста само ако се смета дека е од суштинско значење.



Доење

Студиите на стаорци покажале дека монтелукаст се излачува во млекото (погледнете во точка 5.3). Не е познато дали монтелукаст/метаболитите се излачуваат во мајчиното млеко.

Монтелукаст може да се користи од страна на мајки што дојат само ако се смета дека е од суштинско значење.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Монтелукаст воопшто нема влијание или има само незначително влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Сепак, биле пријавени поединечни случаи на појава на поспаност и вртоглавица.

4.8 Несакани дејства

Монтелукаст бил евалуиран во клиничките студии кај пациенти со перзистентна астма на следниот начин:

- филм-обложени таблети од 10 mg кај приближно 4.000 возрасни пациенти на возраст од 15 години и постари.
- таблети за цвакање од 5 mg кај приближно 1.750 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години.
- таблети за цвакање од 4 mg кај 851 дете на возраст од 2 до 5 години.

Монтелукаст бил евалуиран во клиничките студии кај пациенти со интермитентна астма на следниот начин:

- гранули и таблети за цвакање од 4 mg кај 1.038 педијатриски пациенти на возраст од 6 месеци до 5 години.

Следните несакани дејства поврзани со лекот биле пријавени во клиничките студии како чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) кај пациентите третирани со монтелукаст и се појавиле со поголема честота отколку кај пациентите третирани со плацебо:

Класа на системи на органи	Возрасни и деца на возраст над 15 години (две 12-неделни испитувања; n = 795)	Деца на возраст од 6 до 14 години (едно 8-неделно испитување, n = 201; две 56-неделни испитувања, n = 615)	Деца на возраст од 2 до 5 години (едно 12-неделно испитување, n = 461; едно 48-неделно испитување, n = 278)
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	главоболка	
Гастроинтестинални нарушувања	болки во stomакот		болки во stomакот
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација			жед

При продолжена терапија во клиничките испитувања кај ограничен број на пациенти во времетраење до 2 години за возрасните, и до 12 месеци за педијатриските пациенти на возраст од 6 до 14 години, безбедносниот профил не се променил.

Кумулативно, 502 педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години биле третирани со

монтелукаст во период од најмалку 3 месеци, 338 во период од 6 месеци или подолго, и 534 пациенти во период од 12 месеци или подолго. При продолжен третман, безбедносниот профил не се променил ниту кај овие пациенти.

Табеларен приказ на несакани дејства

Несаканите дејства пријавени во пост-маркетиншкото искуство се наведени во табелата подолу според класата на системи на органи и одреденото несакано дејство. Категориите на честота на појавување се проценети врз основа на релевантните клинички испитувања.

Класа на системи на органи	Вид на несакано дејство	Категории на честота на појавување*
Инфекции и инфестации	инфекција на горен респираторен систем †	Многу чести
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	зголемена тенденција за крвање	Ретки
	тромбоцитопенија	Многу ретки
Нарушувања на имунолошкиот систем	хиперсензитивни реакции вклучувајќи анафилакса	Помалку чести
	хепатална еозинофилна инфилтрација	Многу ретки
Психијатриски нарушувања	абнормалности на сонот, вклучувајќи кошмари, несоница, сомнамбулизам, анксиозност, агитација, вклучувајќи агресивно однесување или непријателско однесување, депресија, психомоторна хиперактивност (вклучувајќи раздразливост, немир, тремор [§])	Помалку чести
	нарушено внимание, нарушена меморија, тикови	Ретки
	халуцинации, дезориентација, самоубиствени мисли и однесување (суицидалност), опсесивно-компулсивни симптоми, дисфемија	Многу ретки
Нарушувања на нервиот систем	вртоглавица, поспаност, парестезија/хипоестезија, напади	Помалку чести
Кардијални нарушувања	палпитации	Ретки
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	епистакса	Помалку чести
	Churg-Strauss-ов синдром (CSS) (погледнете во точка 4.4)	Многу ретки
	пулмонална еозинофилија	Многу ретки
Гастроинтестинални нарушувања	дијареја ‡, гадење ‡, повраќање ‡	Чести
	сува уста, диспепсија	Помалку чести
Хепатобилијарни нарушувања	зголемени нивоа на серумски трансаминази (ALT, AST)	Чести
	хепатитис (вклучувајќи холестатска, хепатоцелуларна и мешана повреда на црниот дроб)	Многу ретки
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	исип ‡	Чести
	модринки, уртикарија, пруритус	Помалку чести
	ангиоедем	Ретки
	еритема нодозум, еритема мултиформе	Многу ретки



Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на свзното ткиво	артралгија, мијалгија, вклучувајќи и грчеви во мускулите	Помалку чести
Ренални и уринарни нарушувања	Анеуреза кај деца	Помалку чести
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Пирексија ‡	Чести
	Астенија/замор, слабост, едем	Помалку чести
* Категорија на честота на појавување: Дефинирана за секој вид на несакано дејство според инциденцата пријавена во базата на податоци на клиничката испитувања: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$). † Ова несакано дејство било пријавено како многу често кај пациентите кои примале монтелукаст, но тоа исто така, било пријавено како многу често и кај пациентите кои примале плацебо во клиничките испитувања. ‡ Овоа несакано дејство било пријавено како често кај пациентите кои примале монтелукаст, но тоа исто така, било пријавено како често и кај пациентите кои примале плацебо во клиничките испитувања. § Категорија на честота на појавување: Ретки		

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Во студиите на хронична астма, монтелукаст бил администриран во дози до 200 mg/ден кај возрасни пациенти во рок од 22 недели и во краткотрајни студии во дози до 900 mg/ден во рок од приближно една недела без појава на клинички значајни несакани дејства.

Постојат извештаи за акутно предозирање од постмаркетиншкото искуство и од клиничките студии со монтелукаст. Тие вклучуваат извештаи кај возрасни и деца при доза повисока од 1000 mg (приближно 61mg/kg кај 42-месечно дете). Забележаните клинички и лабораториски наоди биле во согласност со безбедносниот профил кај возрасните и децата. Не постојат несакани искуства во повеќето извештаи за предозирање.

Симптоми на предозирање

Најчестите несакани дејства биле во согласност со безбедносниот профил на монтелукаст и вклучувале абдоминална болка, сомноленција, жед, главоболка, повраќање и психомоторна хиперактивност.

Третман на предозирање

Не постојат конкретни информации за третманот на предозирањето со монтелукаст. Не е познато дали монтелукаст може да се дијализира со перитонеална дијализа или хемодијализа.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: антагонисти на леукотриенски рецептори, АТС код: R03DC03.

Механизам на дејство

Цистеинил леукотриените (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) се потентни воспалителни еикозаноиди кои се ослободуваат од различни клетки вклучувајќи ги мастоцитите и еозинофилите. Овие важни проастматични медијатори се врзуваат за цистеинил леукотриенските (CysLT) рецептори кои се наоѓаат во човековите дишни патишта и предизвикуваат негативни појави на дишните патишта, вклучувајќи бронхоконстрикција, мукозна секреција, васкуларна пропустливост и регрутација на еозинофилите.

Фармакодинамски ефекти

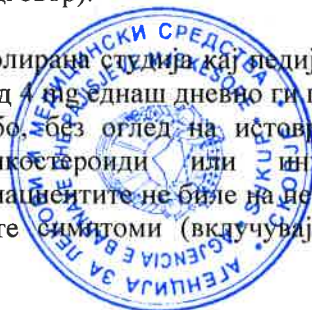
Монтелукаст е орално активно соединение кое се поврзува со висок афинитет и селективност за CysLT_1 рецепторот. Во клиничките студии, монтелукаст ја инхибира бронхоконстрикцијата поради вдишувањето на LTD_4 дури и при ниски дози од 5 mg. Бронходилатацијата е забележана во рок од два часа по пероралната администрација. Ефектот на бронходилатација предизвикан од бета-агонистите го надополнува ефектот предизвикан од монтелукаст. Третманот со монтелукаст го инхибира почетокот и крајот на фазата на бронхоконстрикција поради повторената терапија со антигени. Монтелукаст, во споредба со плацебо, го намалил бројот на периферните крвни еозинофили кај возрасните и децата. Во една одделна студија, третманот со монтелукаст значително го намалил бројот на еозинофилите во дишните патишта (мерено во плунката). Кај возрасни и деца на возраст од 2 до 14 години, монтелукаст, во споредба со плацебо, го намалил бројот на периферните крвни еозинофили со истовремено подобрување на клиничка контрола на астмата.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во студиите кај возрасни, монтелукаст при доза од 10 mg еднаш дневно, во споредба со плацебо, покажал значителни подобрувања на утринскиот форсиран експираторен волумен во 1 секунда (FEV_1) (10,4% наспроти 2,7% промена од почетната вредност), на АМ највисокиот експираторен проток (PEFR) (24,5 L/min наспроти 3,3 L/min промена од почетната вредност), и значително намалување на вкупната употреба на бета-агонисти (-26,1% наспроти -4,6% промена од почетната вредност). Подобрувањето на појавата на симптомите на астма кои биле пријавени кај пациентите во текот на денот и ноќта било значително поголемо отколку со плацебо.

Студиите кај возрасни ја докажале способноста на монтелукаст да го надополни клиничкиот ефект на инхалаторните кортикостероиди (% на промена од почетната вредност за инхалаторен беклометазон плус монтелукаст наспроти беклометазон како монотерапија, соодветно за FEV_1 : 5,43% наспроти 1,04%; за употребата на бета-агонисти: -8,70% наспроти 2,64%). Во споредба со инхалаторниот беклометазон (200 mg два пати дневно со спејсер), монтелукаст покажал побрз почетен одговор, иако во текот на 12-неделната студија, беклометазон обезбедил поголем просечен ефект од третманот (% на промена од почетната вредност за монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV_1 : 7,49% наспроти 13,3%; за употребата на бета-агонисти: -28,28% наспроти -43,89%). Сепак, во споредба со беклометазон, висок процент од пациентите третирани со монтелукаст постигнале слични клинички одговори (на пример 50% од пациентите третирани со беклометазон постигнале подобрување на FEV_1 од приближно 11% во споредба со почетната вредност, додека приближно 42% од пациентите третирани со монтелукаст го постигнале истиот одговор).

Во една 12-неделна, плацебо-контролирана студија кај педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години, монтелукаст при доза од 4 mg еднаш дневно ги подобрил параметрите на контрола на астмата во споредба со плацебо, без оглед на истовремената терапија со контролери (инхалаторни/небулизирани кортикостероиди или инхалаторен/небулизиран натриум хромогликат). Шеесет проценти од пациентите не биле на некоја друга терапија со контролери. Монтелукаст ги подобрил дневните симптоми (вклучувајќи го кашлањето, свирењето во



градите, проблемите со дишењето и ограничената активност) и нокните симптоми во споредба со плацебо. Монтелукаст, исто така, ја намалил употребата на бета-агонистите "по потреба" и на кортикостероиди со брзо дејство кои се употребуваат при влошување на астмата во споредба со плацебо. Кај пациентите кои примале монтелукаст имало повеќе денови без астма отколку кај оние кои примале плацебо. Ефектот на третманот бил постигнат по првата доза.

Во една 12-месечна, плацебо-контролирана студија кај деца на возраст од 2 до 5 години со блага астма и епизодни егзацербации, монтелукаст при доза од 4 mg еднаш дневно значајно ($p \leq 0,001$) ја намалил годишната стапка на епизоди на астматична егзацербација (ЕЕ) во споредба со плацебо (1,60 наспроти 2,34 ЕЕ соодветно; ЕЕ се дефинира како ≥ 3 последователни дена, со дневни симптоми за кои е потребна употреба на бета-агонисти или кортикостероиди (орални или инхалаторни), или хоспитализација поради астма). Процентот на намалување на годишната стапка на ЕЕ изнесувал 31,9%, со 95% CI за 16.9, 44.1.

Во една плацебо-контролирана студија кај педијатриски пациенти на возраст од 6 месеци до 5 години кои боледувале од интермитентна астма, но немале перзистентна астма, третманот со монтелукаст бил спроведен во текот на 12 месеци, или како дозен режим од 4 mg еднаш дневно, или како серија на третмани од 12 дена, кои започнувале при појава на епизода на интермитентни симптоми. Не е забележана значајна разлика помеѓу пациенти третирани со монтелукаст од 4 mg или плацебо во бројот на астматични епизоди кои кулминирале во напад на астма, дефинирано како епизода на астма за која е потребно користење на средствата за здравствена заштита, како што се непланирана посета на лекарска ординација, брза помош, или болница или терапија со перорални, интравенски или интрамускулни кортикостероиди.

Во една 8-неделна студија кај деца на возраст од 6 до 14 години, монтелукаст при доза од 5 mg еднаш дневно, во споредба со плацебо, значително ја подобрил респираторната функција (FEV_1 8.71% наспроти 4,16% промена од основната вредност; AM PEF 27,9 L/min наспроти 17,8 L/min промена од почетната вредност) и ја намалил употребата на бета агонистите "по потреба" (-11,7% наспроти + 8,2% промена од почетната вредност).

Во една 12-месечна студија за споредување на ефикасноста на монтелукаст во споредба со инхалаторен флутиказон при контрола на астмата кај деца на возраст од 6 до 14 години со блага перзистентна астма, монтелукаст не бил инфериорен во однос на флутиказон во зголемувањето на процентот на слободни денови од астма напади (RFDs), што била примарната крајна цел.

Во просек во 12-месечниот период на третманот, процентот на слободни денови од астма напади се зголемил од 61,6 на 84,0 во групата третирана со монтелукаст и од 60,9 на 86,7 во групата третирана со флутиказон. Разликата помеѓу групите во зголемувањето на LS просечната вредност на процентот на слободни денови од астма напади била статистички значајна (-2.8 со 95% CI за -4,7, -0.9), но во рамките на границата која била претходно дефинирана како клинички не инфериорна. И монтелукаст и флутиказон, исто така, ја подобриле контролата на астмата во вредноста на секундарните променливи кои биле оценети во текот на 12-месечниот период на третманот:

FEV_1 се зголемила од 1,83 L на 2,09 L во групата третирана со монтелукаст и од 1,85 L на 2,14 L во групата третирана со флутиказон. Разликата помеѓу групите во зголемувањето на LS просечната вредност на FEV_1 била -0,02 L со 95% CI за -0,06, 0,02. Просечното зголемување од почетната вредност во проценти за FEV_1 било 0,6% во групата третирана со монтелукаст и 2,7% во групата третирана со флутиказон. Разликата во LS просечната вредност на промената од почетната вредност во проценти за FEV_1 била значајна: -2,2% со 95% CI за -3,6, 0,7.

Процентот на денови со употреба на бета-агонисти се намалил од 38,0 на 15,4 во групата третирана со монтелукаст и од 38,5 на 12,8 во групата третирана со флутиказон. Разликата помеѓу групите во LS просекот на проценти на денови со употреба на бета-агонисти била значајна: 2,7 со 95% CI за 0,9, 4,5.

Процентот на пациенти со напад на астма (напад на астма се дефинира како период на влошување на астмата за која е потребна терапија со перорални стероиди, непланирана посета



на лекарска ординација, брза помош, или хоспитализација) изнесувал 32,2 во групата третирана со монтелукаст и 25,6 во групата третирана со флутиказон; коефициентот на веројатност (95% CI) е исто така значаен: еднаков на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентот на пациенти со системска (главно орална) употреба на кортикостероиди за време на студијата изнесувал 17,8% во групата третирана со монтелукаст и 10,5% во групата третирана со флутиказон. Разликата помеѓу групите во LS просекот била значајна: 7,3% со CI 95% за 2,9; 11,7.

Значително намалување на бронхоконстрикцијата индуцирана од вежбање (EIB) било докажано во една 12-неделна студија кај возрасни (максимален пад на вредноста на FEV₁ од 22,33% за монтелукаст наспроти 32,40% за плацебо; време на враќање во рамки на 5% од почетната вредност на FEV₁ од 44,22 минути наспроти 60,64 минути). Ова дејство било постојано во текот на целата 12-неделна студија. Намалувањето на EIB, исто така, било докажано во една краткотрајна студија кај деца на возраст од 6 до 14 години (максимален пад на FEV₁ од 18,27% наспроти 26,11%, време на враќање во рамки на 5% од почетната вредност на FEV₁ од 17,76 минути наспроти 27,98 минути). Ефектот во двете студии бил демонстриран на крајот од интервалот на дозирање еднаш дневно.

Кај пациенти со астма осетливи на аспирин, кои истовремено примаат инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, третманот со монтелукаст, во споредба со плацебо, резултирал со значително подобрување на контролата на астмата (FEV₁ 8.55% наспроти -1,74% промена од почетната вредност и намалување на вкупната употреба на бета-агонисти од -27,78% наспроти 2,09% промена од основната вредност).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Монтелукаст брзо се апсорбира по перорална администрација. Средната максимална плазматска концентрација (C_{max}) за филм-обложените таблети од 10 mg се постигнува во рок од 3 часа (T_{max}) по администрацијата кај возрасни на гладно. Средната орална биорасположивост изнесува 64%. Оралната биорасположивост и C_{max} не се засегнати од консумирање на стандарден оброк. Безбедноста и ефикасноста биле демонстрирани во клиничките испитувања, каде што филм-обложена таблета од 10 mg била администрирана без оглед на времето на ингестија на храна.

C_{max} за таблетите за цваќање од 5 mg се постигнува во рок од 2 часа по администрацијата кај возрасни на гладно. Средната орална биорасположивост изнесува 73, и таа се намалува на 63% со консумирање на стандарден оброк.

По администрација на гладно на таблета за цваќање од 4 mg на педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години, C_{max} се постигнува во рок од 2 часа по администрацијата. Просечната C_{max} е повисока за 66%, додека просечната C_{min} е пониска отколку кај возрасните пациенти кои примиле таблета од 10 mg.

Дистрибуција

Монтелукаст се врзува за плазматските протеини во износ поголем од 99%. Волуменот на дистрибуција на монтелукаст во стабилна состојба во просек изнесува 8-11 литри. Студиите кај стаорци со радиоактивно означен монтелукаст укажуваат на минимална дистрибуција низ крвно-мозочната бариера. Покрај тоа, концентрациите на означениот радиоактивен материјал мерени 24 часа после дозата биле минимални во сите останати ткива.

Биотрансформација

Монтелукаст интензивно се метаболизира. Во студиите со терапевтски дози, плазматските концентрации на метаболитите на монтелукаст не можат да се детектираат во стабилна состојба кај возрасните и децата.



Цитохром P450 2C8 е главниот ензим кој учествува во метаболизмот на монтелукаст. Покрај тоа, CYP 3A4 и 2C9 може да имаат помал придонес, иако за итраконазолот, инхибитор на CYP 3A4, беше докажано дека не ги менува фармакокинетските варијабли на монтелукаст кај здрави субјекти кои примале доза од 10 mg монтелукаст дневно. Врз база на *in vitro* резултатите од студии со човечки хепатални микрозоми, терапевтските плазматски концентрации на монтелукаст не ги инхибираат цитохромите P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Придонесот на метаболитите на терапевтскиот ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на монтелукаст во просек изнесува 45 ml/мин кај здрави возрасни лица. По орална доза на радиоактивно означен монтелукаст, 86% од радиоактивната доза била пронајдена во збирот од 5-дневни фецеси и помалку од 0,2% била пронајдена во урината. Ако тоа се придодаде на процените за оралната биорасположивост на монтелукаст, може да се заклучи дека монтелукаст и неговите метаболити се излучуваат речиси исклучиво преку жолчката.

Карактеристики кај пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти и кај пациенти со лесна до умерена хепатална инсуфициенција. Не се спроведени студии кај пациенти со ренално нарушување. Поради тоа што монтелукаст и неговите метаболити се елиминираат преку билијарниот пат, не се очекува прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување. Не постојат клинички податоци за пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh резултат > 9).

При високи дози на монтелукаст (20 и 60 пати повисоки од препорачаната доза за возрасни), забележано е намалување на концентрацијата на теофилин во плазмата. Овој ефект не бил забележан при препорачаната доза од 10 mg еднаш дневно.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Во студиите за токсичност кај животни, биле забележани мали промени во серумските нивоа на ALT, гликоза, фосфор и триглицериди кои биле минливи по природа. Знаците на токсичност кај животни биле зголемено лачење на плунка, гастроинтестинални симптоми, течни столици и јонска нерамнотежа. Тие се случиле при дози кои обезбедиле системска изложеност која била 17 пати поголема од изложеноста при клиничкото дозирање. Кај мајмуните, несаканите дејства се појавиле при дози од 150 mg/kg/ден (232 пати поголеми од системската изложеност при клиничката доза). Во студиите кај животни, монтелукаст не влијаел врз плодноста или репродуктивните перформанси при системска изложеност која била 24 пати поголема од клиничката системска изложеност. Мало намалување на телесната тежина на новороденчињата било забележано во една студија на женскиот фертилитет кај стаорци со дози од 200 mg/kg/ден (69 пати поголеми од клиничката системска изложеност). Во студиите кај зајаци, била забележана повисока инциденца на некомплетна осификација, во споредба со истовремено контролираните животни при системска изложеност која била 24 пати поголема од клиничката системска изложеност при клиничка доза. Кај стаорци не биле забележани абнормалности. За монтелукаст се докажа дека ја преминува плацентата и се излучува во мајчиното млеко на животните.

Немало појава на смртни случаи по единечна перорална администрација на монтелукаст натриум во дози до 5000 mg/kg кај глувци и стаорци (15,000 mg/m² и 30,000 mg/m² кај глувци и стаорци, соодветно), која е максималната тестирана доза. Оваа доза е еквивалентна на доза која е 25,000 пати повисока од препорачаната дневна доза за возрасни луѓе (врз основа на тежината на возрасен пациент од 50 kg).

За монтелукаст се утврди дека не е фототоксичен кај глувци за UVA, UVB или спектарот на видлива светлина во дози до 500 mg/kg/ден (приближно 200 пати повисоки од системската изложеност).



Кај глодарите, монтелукаст не покажал ниту мутагени ефекти во *in vitro* и *in vivo* тестовите, ниту туморогени ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

манитол
аспартам
црвен железо оксид (E172)
микрокристална целулоза
натриум кроскармелоза
хидроксипропил целулоза
магнезиум стеарат
вкус на црна цреша.

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување

Блистер (OPA/Al/PVC-фолија, Al-фолија): 28 таблети за цвакање (4 блистери со 7 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

4 mg: 11-1107/2

4 mg: 11-4406/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

27.04.2009/21.01.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

