

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Alvokast® 4 mg, таблети за цвакање.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета за цвакање Alvokast® содржи монтелукаст натриум еквивалентен на 4 mg монтелукаст.

Екципиенси со познат ефект: Една таблета за цвакање Alvokast® содржи 0.24 mg аспартам (E 951).

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети за цвакање.

Розеви, овални, биконвексни таблети

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

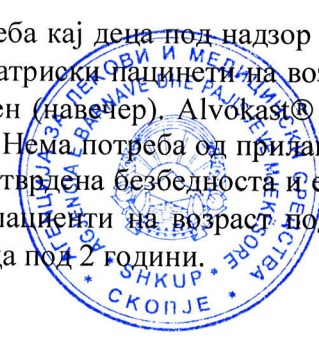
4.1 Терапевтски индикации

- Alvokast® се употребуваат во лекувањето на астма како дополнителна терапија кај пациенти на возраст од 2-5 години со слаба до умерена перзистентна астма кај кои не е постигната соодветна клиничка контрола на болеста со инхалаторни кортикостероиди и со примена на бета-агонисти со краткотрајно дејство.
- Alvokast® може да се применуваат и како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај пациенти на возраст од 2-5 години со слаба до умерена перзистентна астма кои во блиско минато немале тешки напади на астма со потреба од перорални кортикостероиди и кои не се способни за апликација на инхалаторни кортикостероиди.
- Alvokast® се индицирани и во профилакса на астма кај пациенти на возраст од 2-5 години кај која доминантна компонента е бронхоконстрикција при напор.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Овој медицински производ е наменет за употреба кај деца под надзор на возрасно лице. Препорачана доза од Alvokast® кај педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години е една таблета за цвакање, еднаш на ден (навечер). Alvokast® треба да се аплицираат 1 час пред или 2 часа после јадење. Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти на различна возраст. Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примената на Alvokast® кај педијатриски пациенти на возраст под 2 години. Alvokast® не се препорачува за употреба кај деца под 2 години.



Општи препораки

Терапевтскиот ефект на Alvokast® врз параметрите за контрола на астма се јавува уште првиот ден од терапијата. На пациентите им се препорачува да продолжат да ги земаат Alvokast® и во случај кога нивната болест е под контрола, како и за време на влошување на симптомите на астма.

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција или со слабо до умерено хепатално оштетување. Дозата е иста за машки и женски пациенти.

Alvokast® како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај пациенти со слаба перзистентна астма

Alvokast® не се препорачува да се употребува како монотерапија кај пациенти со умерена перзистентна астма. Alvokast® може да се применува како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортикостероиди кај деца со блага перзистентна астма само доколку се работи за пациенти кои во блиското минато немале тешки напади на астма со потреба од перорални кортикостероиди и за кои е утврдено дека не се способни за апликација на инхалаторни кортикостероиди (видете дел 4.1).

Слаба перзистентна астма е дефинирана како астма чии симптоми се јавуваат почесто од еднаш неделно, но поретко од еднаш на ден, со ноќни симптоми почесто од два пати месечно, но поретко од еднаш неделно, со нормална белодробна функција помеѓу нападите на астма. Доколку не се постигне задоволителна контрола на симптомите во период на следење од обично 1 месец треба да се размисли за примена на дополнителна или друга анти-инфламаторна терапија според протоколите за терапија на астма. На пациентите периодично треба да им се прави процена на степенот на контрола на болеста.

Alvokast® во профилакса на напад на астма кај пациенти на возраст од 2-5 години кај која доминантна компонента е бронхоконстрикција при напор

Кај пациентите на возраст од 2-5 години доминантна манифестација на перзистентна астма може да е бронхоконстрикција при напор; потребен е третман со инхалаторни кортикостероиди.

По 2-4 недели терапија со монтелукаст, треба да се направи проценка на состојбата на пациентот. Доколку не е постигната задоволителна контрола на симптомите, треба да се размисли за примена на дополнителна или друга терапија.

Третманот со Alvokast® во однос на други третмани за астма

Кога Alvokast® се применува како дополнителна терапија на инхалаторни кортикостероиди, Alvokast® не смее да се користи како замена за кортикостероиди за инхалација (видете дел 4.4).

Други достапни дози/фармацевтски форми:

Достапни се таблети од 10 mg за пациенти на возраст над 15 години и постари пациенти.

Достапни се таблети за цвакање од 5 mg за педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години.



Достапни се таблети за цвакање од 4 mg за педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години.

Начин на администрација

За перорална употреба

Таблетата треба да се соцвака.

4.3 Контраиндикации

- Позната пречувствителност на активната супстанција и/или на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во делот 6.1.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не го употребуваат Alvokast® за третман на акутен напад на астма и секогаш да ја имаат достапна соодветната терапија намената за оваа ситуација. При акутен напад на астма треба да се аплицираат инхалаторни бета-агонисти со кратко дејство. Во случај да има потреба од повеќе инхалации на бета-агонисти со кратко дејство во однос на вообичаено пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат совет од доктор.

Alvokast® не смее да се користи како замена за инхалаторни или перорални кортикостероиди. Нема податоци кои укажуваат дека дозата на перорални кортикостероиди треба да се намали при нивна ко-администрација со Alvokast®.

Во ретки случаи кај пациентите на терапија со лекови против астма (вклучувајќи го и Alvokast®) може да се јави системска еозинофилија, која во некои случаи се манифестира со васкулитис сличен на Chrug-Strauss синдром (состојба која се третира со системски кортикостероиди). Овие случаи обично, но не секогаш се асоцирани со редукција на дозата или прекин на третманот со перорални кортикостероиди. Не е исклучена, но не е ни потврдена можноста терапијата со антагонисти на леукотриен да е асоцирана со појава на Chrug-Strauss синдром. Докторот кој го води лекувањето треба да внимава на појавата на еозинофилија, васкулитисен исип, егзацербација на белодробните симптоми, појава на срцеви компликации и/или невропатија. Доколку кај пациентот се јават овие симптоми, неговата состојба и терапевтскиот режим треба внимателно да се проценат.

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста од примената на Alvokast® кај педијатриски пациенти на возраст под 2 години.

Alvokast® содржи аспартам.

Alvokast® содржи извор на фенилаланин и може да има штетно дејство при употреба кај пациенти со фенилкетонурија. Една таблета за цвакање од 4 mg содржи фенилаланин во количина еквивалентна на 0.135 mg во една доза.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Alvokast® може да се аплицира во комбинација со други лекови кои рутински се применуваат во профилакса и долготрајна терапија на астма. Во студиите за интеракција, монтелукаст аплициран во препорачаната доза за клиничка употреба не покажа клинички сигнификантно дејство врз фармакокинетиката на следните лекови: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.



Беше регистрирано намалување од околу 40% на површината под кривата на плазматската концентрација (AUC) на монтелукаст при негова ко-администрација со фенобарбитол. Монтелукаст се метаболизира преку CYP 3A4, 2C8 и 2C9 и заради тоа при негова ко-администрација со индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 како фенитоин, фенобарбитал и рифампицин, треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (посебно кај педијатриски пациенти!).

Влијание на монтелукаст врз дејството на други лекови

Ин витро студиите укажуваат дека монтелукаст е потентен инхибитор на CYP 2C8. Податоците од клиничка студија за интеракција со примена на монтелукаст и розиглитазон (типичен претставник на лекови кои се метаболизираат преку CYP 2C8) укажуваат дека монтелукаст не го инхибира CYP 2C8 во *ин vivo* услови. Поради тоа, не се очекува монтелукаст да влијае врз метаболизмот на лекови кои се метаболизираат преку овој ензим (на пример паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro студиите покажуваат дека монтелукаст е супстрат на CYP 2C8 и во многу помалку сигнификантен степен на CYP 2C9 и 3A4. Во клиничка интеракција лек-лек студии во кои се вклучени монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на двата CYP 2C8 и CYP 2C9) гемфиброзил ја зголемува системската изложеност на монтелукаст за 4.4 пати. Не е потребно рутинско прилагодување на дозата на монтелукаст при ко-администрација на гемфиброзил или други можни инхибитори на CYP 3A4, но докторите треба да се свесни за можноста од зголемување на несаканите дејства.

Врз основа на податоци од *in vitro* студиите, не се предвидени клинички важни интеракции на лековите со помалку потентни инхибитори од CYP 2C8 (пр. триметоприм). Ко-администрација на монтелукаст со итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, резултира со не-сигнификантно покачување на системската изложеност на монтелукаст.

4.6. Фертилност, бременост и лактација

Бременост

Анималните студии не укажуваат на штетно дејство на монтелукаст врз бременоста или ембрио-феталниот развој. Ограничените податоци од примена на лекот за време на бременост не укажуваат на каузална поврзаност помеѓу апликацијата на монтелукаст и појавата на малформации (на пример дефекти на екстремитетите) кои се ретко пријавени по пуштање на лекот во промет.

Монтелукаст може да се употребува за време на бременост само доколку има јасна индикација за негова примена.

Доење

Студиите изведени кај стаорци покажуваат дека монтелукаст се излачува во млекото на стаорци (видете дел 5.3). Нема податоци дали лекот се излачува во мајчиното млеко.

Монтелукаст може да се употребува за време на доење само доколку има јасна индикација за негова примена.



4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Иако не се очекува монтелукаст да влијае врз врз способноста за возење и управување со машини, пријавени се ретки случаи на појава на вртоглавица и замаеност.

4.8.Несакани ефекти

Беа изведени клинички студии за проценка на монтелукаст и тоа:

- Филм-обложените таблети од 10 mg беа проценети кај околу 4000 пациенти на возраст од 15 години и повеќе;
- Таблетите за цвакање од 5 mg беа проценети кај околу 1750 педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години;
- Таблетите за цвакање од 4 mg беа проценети кај 851 педијатриски пациент на возраст од 2-5 години.

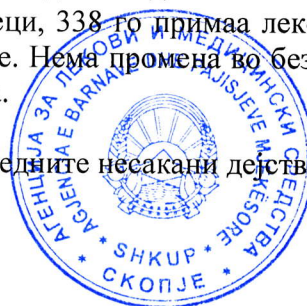
За време на на клиничките студии беа пријавени следните несакани дејства кои се асоцирани со примената на лекот и често ($>1/100$ до $<1/10$) и со поголема фреквенција се јавуваат кај пациенти на терапија со монтелукаст во однос на плацебо:

Класи на органи и системи/ несакано дејство	пациенти на возраст од 15 години и повеќе (2 студии од 12 недели; n=795)	педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години (1 студија од 8 недели; n=201) (2 студии од 56 недели; n=615)	педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години (1 студија од 12 недели; n=461) (1 студија од 48 недели n=278)
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	главоболка	
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	абдоминална болка		абдоминална болка
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација			жед

Во клиничките испитувања за долготрајна примена на лекот со вклучен ограничен број на пациенти (траење на студијата: до 2 години за возрасни пациенти и до 12 месеци за педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години) нема промени во безбедносниот профил на лекот.

Целокупно, 502 педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години беа на терапија со монтелукаст со времетраење од најмалку 3 месеци, 338 го примаа лекот 6 месеци или повеќе и 534 пациенти 12 месеци или повеќе. Нема промена во безбедносниот профил на лекот при негова долготрајна примена.

По пуштање на лекот во промет беа пријавени следните несакани дејства:



Несаканите реакции кои се пријавени при употреба по пуштање на лекот во промет се наведени во следнава табела според класата на органи и системи, терминологија на несакани дејства. Категориите за зачестеност се предвидени врз основа на релевантни клинички студии.

Класи на органи и системи	Несакани дејства, терминологија	Категорија на зачестеност*
Инфекции и инфестинации	Горни респираторни инфекции †	Многу чести
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Зголемена склоност кон крварење.	Ретки
Нарушувања на имуниот систем	Реакции на преосетливост вклучувајќи анафилакса	Uncommon
	хепатална еозинофилна инфилтрација.	Многу ретки
	Абнормалност на сонот вклучувајќи кошмари, несоница, сомнабулизам, анксиозност, агитација која вклучува агресивно однесување, депресија, психомоторна хиперактивност (вклучувајќи иритабилност, немир, вознемиреност асоцирана со агресивно однесување, тремор)	Повремени
Психијатриски нарушувања	напушување на вниманието, напушување во помнењето	Ретки
	халуцинации, дезориентација, суицидни мисли и однесување (суицидност)	Многу ретки
	Нарушувања на нервниот систем	Повремени
Нарушувања на срцето	Вртоглавица, замаеност, парестезија/хипоестезија, напади	Повремени
Нарушувања на респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	Палпитации	Ретки
	Епитакса	Повремени
Гастроинтестинални нарушувања	Churg-Strauss Syndrome (CSS) (видете дел 4.4)	Многу ретки
	дијареа†, наузеа†, повраќање†	Чести
	Сува уста, диспепсија	Повремени



Нарушувања на хепатобилијарниот систем	Зголемена концентрација на серумските трансаминази (АЛТ, АСТ)	Чести
	хепатитис (вклучувајќи холестатски, хепатоцелуларен и мешан-повреди на црн дроб).	Многу ретки
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	осип†	Чести
	Модринки, уртикарија, пруротус	Повремени
	ангиоедем	Ретки
	erythema nodosum, erythema multiforme	Многу ретки
Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво	Артралгија, мијалгија вклучувајќи грчеви во мускулите	Повремени
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	пирексија‡	Чести
	Астенија/слабост, малаксаност, едем	Повремени
*Категорија на зачестеност: Терминологија дефинирана за секоја појава на несакано дејство, пријавена според инциденцата во базата на податоци од клиничките испитувања: Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Повремени ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), Многу ретки ($< 1/10,000$). †Овие несакани реакции се пријавени како Многу чести кај пациенти кои примале монтелукаст, но биле исто така пријавени како Многу чести кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања. ‡ Овие несакани реакции се пријавени како Чести кај пациенти кои примале монтелукаст, но биле исто така пријавени како Чести кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања.		

Пријавување на суспектни 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. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9.Предозирање

Симптоми

Нема специфични податоци за третман на предозирање со монтелукаст. Во студии за хронична астма монтелукаст бил аплициран кај возрасни пациенти во доза до 200 mg/ден, во период од 22 недели, а во краткотрајни студии со времетраење од



околу 1 недела лекот бил аплициран во доза до 900 mg /ден.. Податоците од овие студии не укажуваат на клинички сигнификантни несакани дејства на лекот.

Пријавени се случаи на акутно предозирање со монтелукаст по пуштање на лекот во промет и за време на клиничките испитувања. Овие случаи се регистрирани кај возрасни и педијатриски пациенти со примена на доза од 1000 mg (околу 61 mg/kg кај дете на возраст од 42 месеци). Резултатите од клиничките и лабораториските анализи беа конзистентни со безбедносниот профил на лекот кај возрасни и педијатриски пациенти. Во поголемиот број на случаи на предозирање не се пријавени несакани дејства.

Најчесто пријавените несакани дејства соодветствуваат со безбедносниот профил на монтелукаст и вклучуваат абдоминална болка, сомнолентност, жед, главоболка и психомоторна хиперреактивност.

Нема податоци дали монтелукаст може да се одстрани со перитонеална или хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

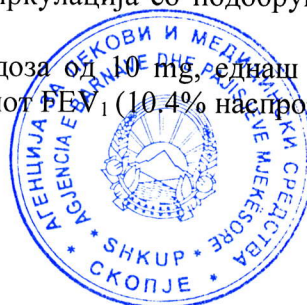
Фармакотерапевтска група: други системски лекови за обструктивни болести на дишните патишта, антагонисти на рецепторите за леукотриен.

АТС код: R03D C03

Системските леукотриени (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) се потентни инфламаторни еикозаноиди кои се ослободуваат од различни клетки (вклучувајќи ги маст клетките и еозинофилите). Овие важни про-астматични медијатори се врзуваат за цистеинил леукотриенските рецептори ($CysLT$) во дишните патишта кај луѓе и доведуваат до бронхоконстрикција, мукозна секреција, зголемена васкуларна пермеабилност и еозинофилна миграција што резултира со опструкција на дишните патишта.

Монтелукаст е перорална активна супстанција која со висок афинитет и селективност се врзува за $CysLT_1$ рецепторот. Во клиничките студии монтелукаст применет во ниска доза (5 mg) ја инхибира бронхоконстрикцијата предизвикана со инхалација на LTD_4 . Бронходилататорниот ефект се јавува во период од 2 часа по перорална апликација. Бронходилататорниот ефект на бета-агонистите е адитивен на ефектот на монтелукаст. Тертманот со монтелукаст ја инхибира како раната така и доцната бронхоконстрикција. Монтелукаст ги намалил еозинофилите во периферната циркулација кај возрасни и педијатриски пациенти во однос на плацебо. Во друга студија, терапијата со монтелукаст значајно го редуцирала бројот на еозинофили во дишните патишта (мерено во спутум) и во периферната циркулација со подобрување на клиничките симптоми на астма. Кај возрасни и педијатриски (2-14 години) пациенти монтелукаст спореден со плацебо, го редуцирал бројот на еозинофили во периферната циркулација со подобрување на клиничките симптоми на астма.

Во студија со возрасни пациенти, монтелукаст во доза од 10 mg, еднаш на ден, спореден со плацебо, значајно ги подобрил: утринскиот FEV_1 (10.4% наспроти 2.7%



промена од почетната вредност), AM PEF_R (24.5 L/мин наспроти 3.3 L/мин промена од почетната вредност) и значајно ја намалил употребата на бета-агонисти (-26.1% наспроти -4.6% промена од почетната вредност). Регистрирано е и значајно поголемо подобрување на пријавените дневни и ноќни симптоми на астма во однос на плацебо.

Во студиите изведени кај возрасни пациенти беше докажано дејството на монтелукаст во дополнување на клиничкиот ефект на инхалаторните кортикостероиди (% промена од почетната вредност за инхалиран беклометазон плус монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV₁ : 5.43% наспроти 1.04%; употреба на бета-агонист: -8.70% наспроти 2.64%). Третманот со монтелукаст покажан побрз почетен одговор во однос на инхалаторен беклометазон (200 mcg, два пати на ден), но за време на 12 неделната студија беклометазон имаше поголем просечен тераписки ефект (% промена од почетната вредност за монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV₁ : 7.49% наспроти 13.3%; употреба на бета-агонист: 28.28% наспроти -43.89%). Споредено со беклометазон, кај висок процент од пациентите третирани со монтелукаст беше регистриран сличен клинички одговор (на пример 50% од пациентите кои примиле беклометазон имаа подобрување на FEV₁ за околу $\geq 11\%$ од почетната вредност; истиот ефект беше регистриран кај 42% од пациентите кои примиле монтелукаст).

Во 12-неделна плацебо контролирана студија спроведена кај педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години, монтелукаст 4 mg, еднаш на ден спореден со плацебо, ги подобри параметрите за контрола на симптомите на астма независно од конкомитантната употреба на терапија против астма (инхалаторни кортикостероиди/кортикостероиди кои се аплицираат со небулизатор или инхалаторен натриум хромогликат/ натриум хромогликат кој се аплицира со небулизатор). 60% од пациентите не примаа друга терапија за контрола на симптомите на астма. Монтелукаст во споредба со плацебо ги подобри дневните симптоми (вклучувајќи кашлање, свирење во градите, потешкотии при дишењето, и ограничување на активноста) и ноќните симптоми на астма.

Монтелукаст спореден со плацебо ја намали потребата од бета-агонисти и потребата од примена на кортикостероиди за третирање на агрвација на астмата. Пациентите на терапија со монтелукаст во однос на пациентите кои примаа плацебо имаа повеќе денови без симптоми на болеста. Тераписки ефект се постигнува по апликација на првата доза од лекот.

Во 12-неделна плацебо контролирана студија спроведена кај педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години со слаба астма и епизоди на егзацербација, монтелукаст во доза од 4 mg, еднаш на ден значајно ($p \leq 0.001$) ја намали годишната стапка на епизоди на егзацербација (ЕЕ) во однос на плацебо (1.60 ЕЕ наспроти 2.34 ЕЕ, соодветно), (ЕЕ е дефинирана како присуство на дневни симптоми на астма во 3 или повеќе последователни дена, со потреба од примена на бета-агонист или перорални/инхалаторни кортикостероиди или хоспитализација заради астматичните напади).

Процентуалната редукција на годишните епизоди на егзацербација беше 31.9% со 95% CI од 16.9, 44.1.

Во 8-неделна студија спроведена кај педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години, монтелукаст во доза од 5 mg, еднаш на ден значајно ја подобри



респираторната функција (FEV_1 8.71% наспроти 4.16% промена од почетната вредност; AM PEF 27.9 L/мин наспроти 17.8 L/мин промена од почетната вредност) и ја намали потребата од бета-агонисти (-11.7% наспроти 8.2% промена од почетната вредност) во однос на плацебо.

Во 12-месечна студија кај педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години со слаба перзистентна астма беше споредена ефикасноста на монтелукаст во однос на инхалаторен флутиказон во контрола на симптомите на астма. Монтелукаст не покажа инфериорност во однос на флутиказон во зголемување на процентот на "rescue free" денови (RFDs).

За време на 12-месечниот период процентот на астма RFDs се зголеми од 61.6 на 84.0 во монтелукаст групата и од 60.9 на 86.7 во флутиказон групата. Обата лекови, монтелукаст и флутиказон за време на 12-месечниот третман ги подобрија и секундарните варијабли за контрола на астма:

- Во монтелукаст групата FEV_1 се зголеми од 1.83 L на 2.09 L а во флутиказон групата од 1.85 L на 2.14 L. Разликата помеѓу двете групи во средното зголемување на FEV_1 беше -0.02 L со 95%CI од -0.06, 0.02. Средното зголемување од почетната вредност во % на предвиден FEV_1 беше 0.6% во групата која примала монтелукаст и 2.7% во групата која примала флутиказон.
- Беше регистриран пад на процентот на денови со употреба на бета-агонисти од 38.0 на 15.4 во монтелукаст групата и од 38.5 на 12.8 во флутиказон групата. Разликата помеѓу двете групи во однос на процентот на денови без употреба на бета-агонист беше 2.7 со 95%CI од 0.9, 4.5.
- Процентот на пациенти кои добиле напад на астма (напад на астма е период на егзацербација на симптомите на астма со потреба од апликација на перорални стероиди, непланирана посета на доктор, посета на ургентен оддел или хоспитализација) беше 32.2 во монтелукаст групата и 25.6 во флутиказон групата; со 95%CI еднаков на 1.38 (1.04, 1.84).
- Процентот на пациенти кои примале системски кортикостероиди за време на студијата беше 17.8% во монтелукаст групата и 10.5% во флутиказон групата. Разликата помеѓу двете групи во однос на ЛС беше 7.3% со 95%CI од 2.9, 11.7.

Во 12-неделна студија спроведена кај возрасни пациенти беше регистрирана значајна редукција на бронхоконстрикцијата при напор (EIB) (максимален пад на FEV_1 од 22.33% во монтелукаст групата наспроти 32.40% во плацебо групата; времето до враќање до 5% разлика од почетната вредност за FEV_1 беше 44.22 мин наспроти 60.64 минути). Овој ефект на монтелукаст беше конзистентен за време на целата студија. Редукција на EIB беше регистрирана и во краткотрајна студија кај педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години (максимален пад на FEV_1 од 18.27% во монтелукаст групата наспроти 26.11% во плацебо групата; времето до враќање до 5% разлика од почетната вредност за FEV_1 беше 17.76 мин наспроти 27.98 минути). И во двете студии ефектот на лекот беше забележан на крајот од еднодневниот интервал на дозирање.

Кај астматични апциенти со хиперсензитивност на аспирин кои се на конкомитантна терапија со инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, третманот со монтелукаст спореден со плацебо, значајно ја подобрил контролата на



симптомите на астма (FEV_1 8.55% наспроти -1.74% промена од почетната вредност; намалена потреба од бета-агонисти -27.78% наспроти 2.09% промена од почетната вредност)

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

По перорална апликација монтелукаст брзо се ресорбира. Максимална концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува 3 часа (T_{max}) по апликација на филм-обложена таблета од 10 mg кај возрасни пациенти на гладно. Средната биорасположивост по перорална апликација е 64%. Стандардниот оброк не влијае врз биорасположивоста и C_{max} . Безбедноста и ефикасноста беа докажани во клинички испитувања со апликација на филм-обложена таблета од 10 mg независно од времето на земање на оброк.

Максимална концентрација во плазмата се постигнува 2 часа по апликација на таблета за цвакање од 5 mg кај возрасни пациенти на гладно. Средната биорасположивост по перорална апликација е 73% и се намалува на 63% доколку лекот се зема со храна.

Максимална концентрација во плазмата се постигнува 2 часа по апликација на таблета за цвакање од 4 mg кај педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години на гладно. Кај педијатриски пациенти средната C_{max} е за 66% повисока додека C_{min} е пониска во однос на истите фармакокинетски параметри кај возрасни пациенти кои примиле таблета од 10 mg.

Дистрибуција

Над 99% од монтелукаст се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција при стабилна концентрација во плазмата е околу 8-11 L. Студиите изведени кај стаорци со примена на радиоактивен монтелукаст укажуваат на минимална дистрибуција преку крвно-мозочната бариера. 24 часа по апликација на дозата регистрирана е минимална концентрација на радиоактивна материја во останатите ткива.

Биотрансформација

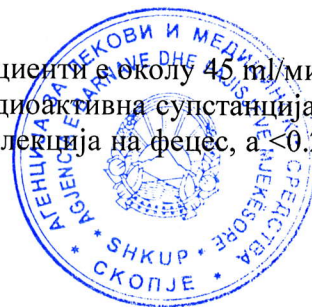
Монтелукаст подлежи на екстензивен метаболизам. Во студиите изведени со примена на терапевтски дози од лекот кај возрасни и деца, за време на "steady state" не може да се детектираат метаболити во плазмата.

Ин витро студиите со хумани хепатални микрозоми укажуваат дека во метаболизмот на монтелукаст учествуваат цитохром P450 3A4, 2A6 и 2C9. Во истите студии беше докажано дека плазматската концентрација на монтелукаст при примена на терапевтски дози не ги инхибира цитохром P450 3A4, 2A6, 1A2, 2C19, 2D6 или 2C9.

Метаболитите на монтелукаст имаат минимален терапевтски ефект.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на монтелукаст кај возрасни пациенти е околу 45 ml/мин. По перорална апликација на монтелукаст маркиран со радиоактивна супстанција, 86% од радиоактивноста беше измерена во пет дневната колекција на фекал, а <0.2% во



урината. Овој податок заедно со податоците за пероралната биорасположивост на монтелукаст укажуваат дека лекот и неговите метаболите се елиминираат речиси исклучиво преку жолчката.

Карактеристики на пациенти:

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постари и пациенти со слабо до умерено хепатално оштетување. Не се изведени студии со примена на лекот кај пациенти со ренално оштетување; монтелукаст и неговите метаболити се елиминираат перку жолчката и поради тоа нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со ренално оштетување. Нема податоци за фармакокинетиката на монтелукаст кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh резултат >9).

При апликација на високи дози од монтелукаст (20 и 60 пати повисоки од препорачаната доза за возрасни) забележан е пад на плазматската концентрација на теофилин. Овој ефект не е забележан при употреба на препорачаната доза од 10 mg, еднаш на ден.

5.3.Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во студиите за токсичност изведени кај животни забележани се минимални, транзиторни промени на серумскиот АЛТ, гликоза, фосфор и триглицериди. Симптоми на тоскичност кај животни беа: зголемено лачење на плунка, гастроинтестинални симптоми, воденикава столица и јонски дисбаланс. Овие несакани дејства се јавуваат со изложување на дози кои доведуваат до 17 пати повисока системска изложеност од системската изложеност при апликација на терапевтски дози. Кај мајмуни, несакани дејства се јавуваат по апликација на доза од 150 mg/kg/ден (>232 пати повисока изложеност од системска експозиција при клиничка употреба на лекот).

Во анималните студии, со примена на доза која доведува до системска изложеност за 24 пати повисока од изложеноста при апликација на терапевтски дози не е регистрирано дејство врз фертилитетот или репродуктивните способности. Во студија за фертиленост кај женки на стаорци со примена на доза од 200 mg/kg/ден (>69 пати повисока изложеност од клиничката системска експозиција) регистрирано е мало намалување на телесната тежина на младенчињата. Во студиите со зајаци при системска експозиција за 24 пати повисока од клиничката системска експозиција, забележана е повисока инциденца на нецелосна осификација во однос на контролните животни. Не е регистрирана појава на абнормалности кај стаорци. Монтелукаст ја минува плацентраната бариера и се излучува во мајчиното млеко.

Не се регистрирани смртни случаи по единечна перорална апликација на монтелукаст натриум во дози до 5000 mg/kg кај глвци и стаорци (15000 mg/m² и 30000 mg/m² кај глвци и стаорци, соодветно). Ова е максимална испитана доза и е за 25000 пати повисока од препорачаната дневна доза кај возрасни пациенти (пресметана според пациент со телесна тежина од 50 kg). Монтелукаст во дози до 500 mg/kg/ден (околу >200 пати повисока изложеност од клиничката системска експозиција) нема фототоксично дејство кај глвци за UVA,



UVB или видливиот светлосен спектар. Монтелукаст не покажа мутагено дејство во *ин витро* и *ин vivo* тестовите ниту туморогено дејство кај глодари.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Екципиенси

- Манитол (E421)
- Микрокристална целулоза
- Кроскармелоза натриум
- Хидроксипропил целулоза
- Вкус на цреша (малтодекстран, арапска гума, анисалдехид, цинамалдехид, ванилин, хелиотропин, ионос)
- Аспартам (E951)
- Црвен железо оксид (E172)
- Магнيسيум стеарат

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на употреба

24 месеци.

Производот мора се употреби пред истекот на рокот на употреба назначен на пакувањето.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува на температура под 25°C во оригиналното пакување заштитен од светлина и влага.

6.5 Пакување

Кутија со PA/ALL/PVC алуминиумски блистери.

Достапни се пакувања со: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98 таблети.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Секоја неупотребена количина од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Зентива Пхарма Македонија дооел Скопје,
ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2, 1000 Скопје,
Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА
НА РЕШЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Февруари, 2023

