

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монтелукаст GSK 4 mg таблетки за дъвчене  
Montelukast GSK 4 mg chewable tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: аспартам (E951) 1,2 mg на таблетка.  
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Розови, двойноизпъкнали таблетки с форма на капсула (приблизително 4 x 12 x 6 mm).  
Таблетките са с вдлъбнато релефно изображение "M9UT" и "4" от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Монтелукаст GSK 4 mg таблетки за дъвчене са показани за лечението на астма като допълнителна терапия при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека до умерено тежка персистираща астма, чиито прояви са недостатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди, и при които краткодействащите бета-агонисти, прилагани "при нужда", осигуряват незадоволителен клиничен контрол на астмата.

Монтелукаст GSK 4 mg таблетки за дъвчене могат да се използват и като алтернативно лечение на инхалаторните кортикостероиди, прилагани в ниски дози при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, без скорошна анамнеза за тежки астматични пристъпи, налагащи прием на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

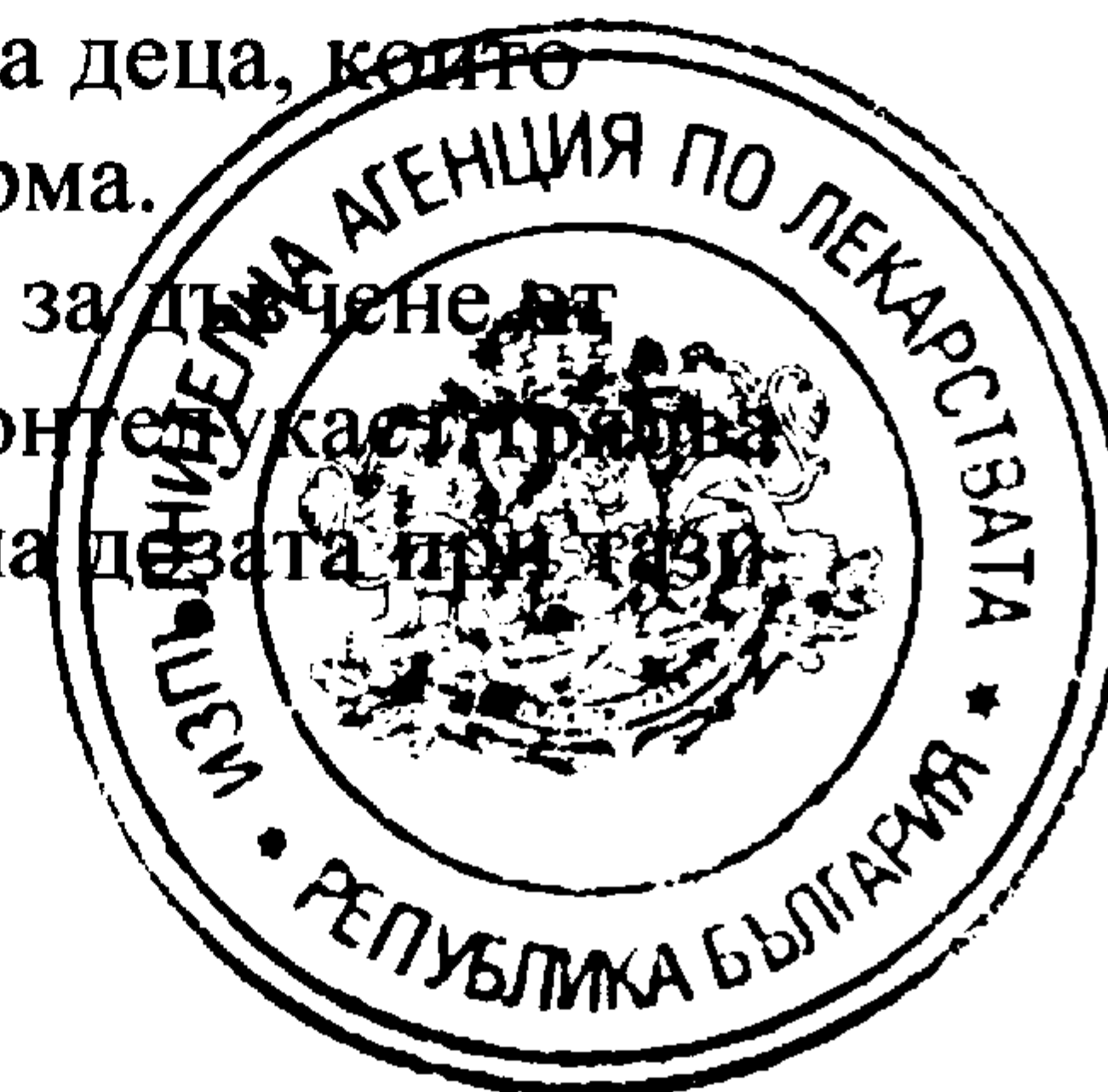
Монтелукаст GSK 4 mg таблетки за дъвчене са показани и за профилактика на астма при пациенти на 2 и повече години, при които преобладаващият компонент е бронхоспазм, предизвикан от физическо усилие.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Перорално приложение.

Този лекарствен продукт е за приложение при деца под родителски контрол. За деца, които имат проблеми с приема на таблетка за дъвчене, е подходяща гранулирана форма. Дозировката при педиатрични пациенти на възраст 2-5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приета вечер. Ако се приема в близост до часовете за хранене, монтелукаст трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозата при тази възрастова група.

|                                                  |                      |
|--------------------------------------------------|----------------------|
| ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА              |                      |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                      |
| Към Рег. №                                       | 20100070             |
| Разрешение №                                     | 1-26359 / 09-07-2014 |
| Одобрение №                                      |                      |



Педиатрична популация: Монтелукаст GSK 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчват за приложение при деца на възраст под 2 години.

#### Общи препоръки

Терапевтичният ефект на монтелукаст върху параметрите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат да приемат монтелукаст, дори ако астмата им е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Няма данни за приложение при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозата е една и съща при мъже и жени.

#### Монтелукаст като алтернативен избор на инхалаторните кортикостероиди в ниски дози за лечение на лека персистираща астма.

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена персистираща астма. Приложението на монтелукаст като алтернатива на инхалаторните кортикостероиди в ниски дози при деца с лека персистираща астма трябва да се обмисли само при пациенти, които нямат скорошна анамнеза за тежки пристъпи на астма, които са налагали прием на перорални кортикостероиди, и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Леката персистираща астма се дефинира като астматични симптоми по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална белодробна функция между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата при проследяването (обикновено в рамките на един месец), трябва да се обмисли нуждата от допълнителна или различна противовъзпалителна терапия, основана на системата “стъпка по стъпка” за лечение на астмата. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

#### Монтелукаст като профилактика на астма при пациенти на възраст 2 до 5 години, при които преобладаващият компонент е бронхоспазъм, индуциран от физическо усилие.

При пациенти на възраст от 2 до 5 години, предизвиканият от физически усилия бронхоспазъм може да бъде преобладаваща проява на персистираща астма, която се нуждае от лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени след 2 до 4 седмици на лечение с монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен отговор, трябва да се обмисли допълнителна или различна терапия.

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

Когато лечението с монтелукаст се прилага като допълваща терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Предлагат се филмирани таблетки от 10 mg за възрастни на и над 15 години.

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

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациентите трябва да се съветват никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение тяхното обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел. В случай на остър пристъп, трябва да се използват краткочействащи



инхалаторни бета-агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет възможно най-рано, ако имат нужда от повече инхалации на краткодействащ бета-агонист от обичайното.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че дозата на пероралните кортикостероиди може да се намали при едновременно приложение с монтелукаст.

В редки случаи, при пациентите на лечение с противоастматични средства, включително монтелукаст, може да се развие системна еозинофилия, понякога изясняваща се клинично с васкулитни симптоми, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss - състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези случаи се свързват с намаляване или прекъсване на терапията с перорални кортикостероиди. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с развитие на синдрома на Churg-Strauss не може нито да се изключи, нито да се потвърди. При тези пациенти лекарите трябва да бъдат бдителни за случаи на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия. Пациентите, при които се развият тези симптоми, трябва да бъдат преразгледани и да се направи преоценка на терапевтичните им схеми.

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

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

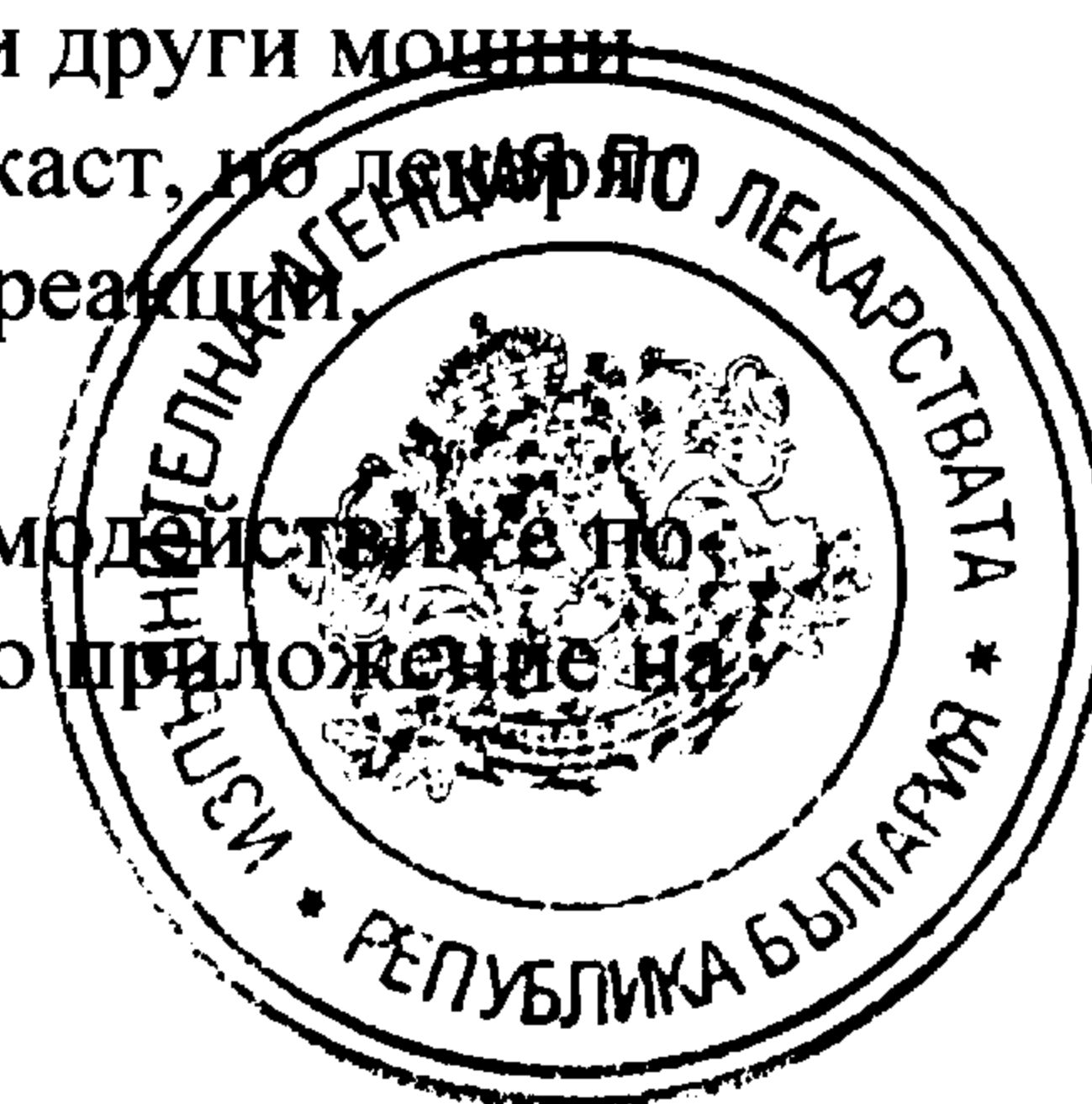
Монтелукаст може да се прилага едновременно с други видове лечение, които рутинно се използват за профилактика или хронично лечение на астма. При клинични изпитвания за специфични лекарствени взаимодействия препоръчителната клинична доза на монтелукаст не е имала клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) за монтелукаст намалява с приблизително 40% при едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* проучвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Обаче данни от клинично проучване за специфични лекарствени взаимодействия с монтелукаст и розиглитазон (пробен субстрат, представителен за лекарствени продукти, които се метаболизират главно от CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Следователно не се очаква монтелукаст значително да промени метаболизма на лекарства, които се метаболизират от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

*In vitro* проучвания показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и в по-малка степен на 2C9 и 3A4. В клинично проучване за специфични лекарствени взаимодействия с монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и на 2C9) гемфиброзил увеличава системната експозиция на монтелукаст до 4.4 пъти. При едновременно приложение с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8 не се изисква рутинна корекция на дозата на монтелукаст, но лекарите трябва да има предвид потенциала за увеличаване на нежеланите лекарствени реакции.

Въз основа на *in vitro* данните не се очакват клинично важни лекарствени взаимодействия с по-малко мощни инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). При едновременно приложение на



монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, няма значимо увеличение на системната експозиция на монтелукаст.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Приложение по време на бременност

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

Ограничените данни от наличната база данни при бременни не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко по света по време на постмаркетинговото проследяване.

Монтелукаст може да се използва по време на бременност само ако това е несъмнено наложително.

##### Приложение по време на кърмене

Проучвания при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в кърмата (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешката кърма. Монтелукаст може да се използва при жени, които кърмят, само ако се приеме, че е наистина крайно необходим.

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

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността за шофиране и работа с машини на пациентите. Въпреки това, в много редки случаи, отделни пациенти са съобщавали за сънливост или замаяност.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

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

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти на 15 и повече години
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и
- 4 mg гранули при 175 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години.

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

- 4 mg гранули и таблетки за дъвчене при 1038 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години



Следните лекарствено-свързани нежелани реакции са съобщавани често ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) при клинични изпитвания при пациенти на лечение с монтелукаст и с по-голяма честота от пациентите, приемали плацебо:

| Системо-органен клас                             | Възрастни пациенти на 15 и повече години (две 12-седмични изпитвания; n=795) | Педиатрични пациенти на възраст 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615) | Педиатрични пациенти на възраст 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване; n=461) (едно 48-седмично изпитване; n=278) | Педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично изпитване; n=175) |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нарушения на нервната система                    | главоболие                                                                   | главоболие                                                                                                            |                                                                                                                       | хиперкинезия                                                                               |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения   |                                                                              |                                                                                                                       |                                                                                                                       | астма                                                                                      |
| Стомашно-чревни нарушения                        | коремна болка                                                                |                                                                                                                       | коремна болка                                                                                                         | диария                                                                                     |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан           |                                                                              |                                                                                                                       |                                                                                                                       | екзематозен дерматит, обрив                                                                |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение |                                                                              |                                                                                                                       | жажда                                                                                                                 |                                                                                            |

Профилът на безопасност не се е променил при продължително лечение в клинични изпитвания с ограничен брой пациенти до 2 години при възрастни и до 12 месеца при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години.

Общо 502 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години са били лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или по-дълго и 534 пациенти за 12 месеца или по-дълго. Профилът на безопасност при продължително лечение не се е променил при тези пациенти. Профилът на безопасност при педиатрични пациенти на възраст 6 месеца до 2 години не се е променил при продължителност на лечението до 3 месеца.

#### Постмаркетингов опит

Следните нежелани реакции, докладвани в периода на използване след разрешаване за употреба са изброени в таблицата по-долу според класификацията на MedDRA по системо-органични класове. Честотата е установена въз основа на съответните клинични проучвания.

| Системо-органен клас                   | Нежелана лекарствена реакция                            | Честота*    |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------|
| Инфекции и инфестации                  | Инфекция на горните дихателни пътища†                   | Много чести |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Повишена склонност към кървене                          |             |
| Нарушения на имунната система          | Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия |             |



|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                             |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                                 | Чернодробна еозинофилна инфилтрация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Много редки                                                 |
| Психични нарушения                                              | <p>Патологични сънища, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревога, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, тремор<sup>§</sup>)</p> <p>Нарушение на вниманието, нарушения на паметта</p> <p>Халюцинации, дезориентация, суицидно мислене и поведение (склонност към самоубийство)</p> | <p>Нечести</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p>              |
| Нарушения на нервната система                                   | Замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Нечести                                                     |
| Сърдечни нарушения                                              | Палпитации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Редки                                                       |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения                  | <p>Епистаксис</p> <p>Синдром на Churg-Strauss (CSS) (вж. точка 4.4)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <p>Нечести</p> <p>Много редки</p>                           |
| Стомашно-чревни нарушения                                       | <p>Диария<sup>‡</sup>, гадене<sup>‡</sup>, повръщане<sup>‡</sup></p> <p>Сухота в устата, диспепсия</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Чести</p> <p>Нечести</p>                                 |
| Хепато-билиарни нарушения                                       | <p>Повишени нива на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ)</p> <p>Хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен и смесен тип чернодробно увреждане)</p>                                                                                                                                                                                                                                            | <p>Чести</p> <p>Много редки</p>                             |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                          | <p>Обрив<sup>‡</sup></p> <p>Кръвонасядане, уртикария, пруритус</p> <p>Ангиедем</p> <p>Еритема нодозум, еритема мултиформе</p>                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p> |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | Артралгия, миалгия, включително мускулни крампи                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Нечести                                                     |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                | <p>Пирексия<sup>‡</sup></p> <p>Астения/умора, неразположение, оток</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p>Чести</p> <p>Нечести</p>                                 |



\*Честота: определена за всяка нежелана реакция на база инцидентите, докладвани в базата данни от клиничните изпитвания: Много чести ( $\geq 1/10$ ), Чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), Нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), Много редки ( $< 1/10\ 000$ ).

†Тази нежелана реакция, докладвана като много честа при пациентите, приемащи монтелукаст при клинични изпитвания, също е докладвана като много честа и при пациентите, приемащи плацебо.

‡Тези нежелани реакции, докладвани като чести при пациенти, приемащи монтелукаст при клиничните изпитвания са докладвани като чести и при пациенти, приемащи плацебо.

§ Честота: Редки

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев” № 8  
1303 София  
тел.: +359 2 890 34 17  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Няма специфична информация за лечението при предозиране на монтелукаст. При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган в дози до 200 mg/дневно на възрастни пациенти за 22 седмици, а при краткосрочни проучвания в дози до 900 mg/дневно на пациенти за приблизително една седмица, без да са наблюдавани клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Има съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговото приложение и клиничните изпитвания с монтелукаст. Това включва съобщения при възрастни и деца с дози от 1 000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. Не е имало нежелани лекарствени реакции при по-голяма част от случаите на предозиране. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и са включвали коремна болка, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст може да се диализира чрез перитонеална диализа или хемодиализа.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Левкотриенови рецепторни антагонисти

АТС код: R03D C03

Цистеинил-левкотриените ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил-левкотриенови рецептори ( $CTSLTR$ ), които се



намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват реакции в тези пътища, включително бронхоконстрикция, слюзна секреция, съдова пропускливост и привличане на еозинофилите.

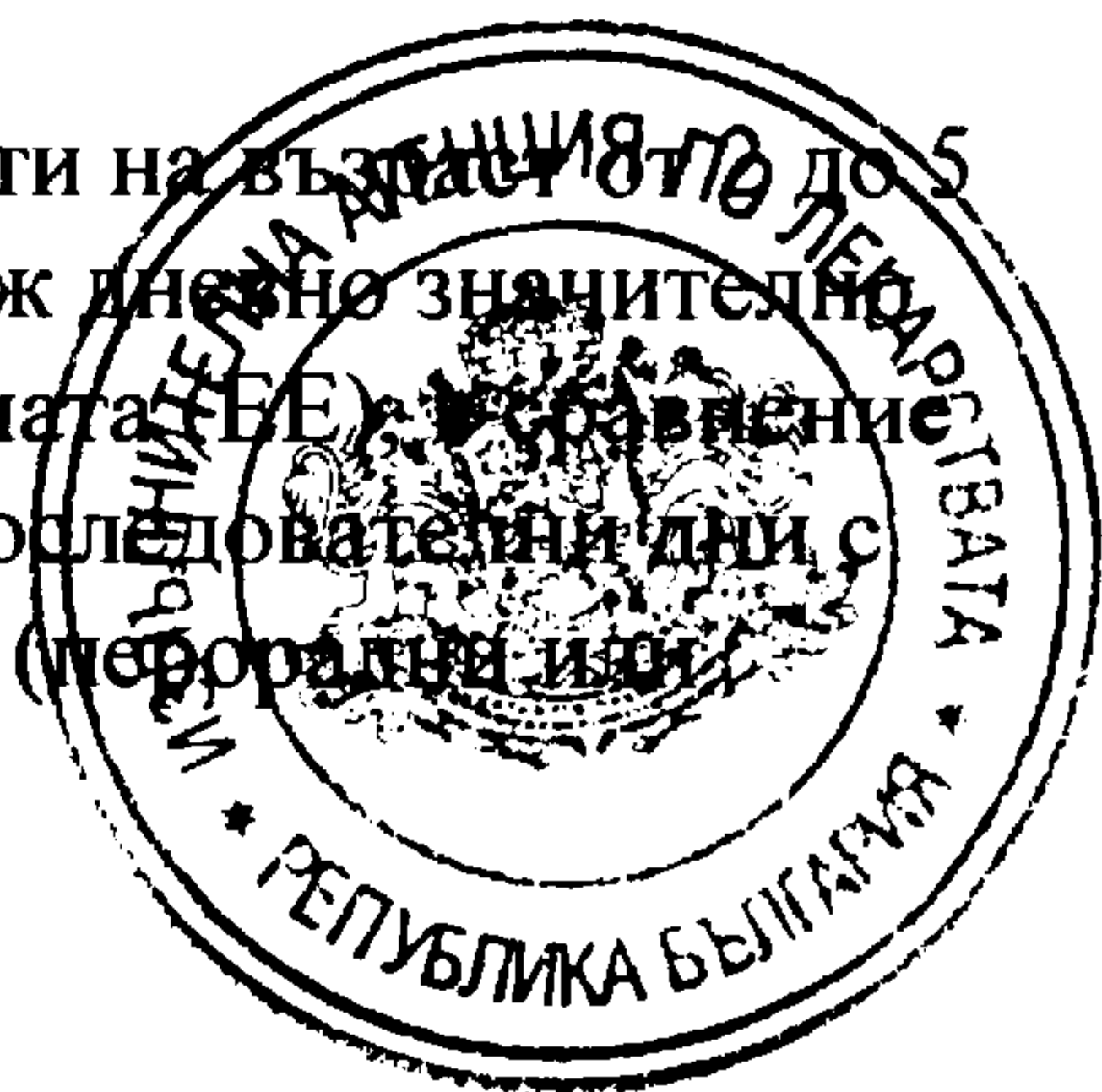
Монтелукаст е активно вещество, което прието перорално се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD<sub>4</sub>, при дози от 5 mg. Бронходилатацията е наблюдавана в рамките на два часа след перорално приложение. Бронходилатативният ефект от β-агонистите е бил адитивен на бронходилатацията, предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, предизвикана от антигенна провокация, както в ранната, така и в късната фаза. Монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява броя на еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст значително е понижило броя на еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в храчката). При възрастни и педиатрични пациенти на възраст от 2 до 14 години, монтелукаст, в сравнение с плацебо, е намалил броя на еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В изпитвания при възрастни, монтелукаст 10 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, е показал значително подобрене на сутрешните стойности на ФЕО<sub>1</sub> (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), сутрешната скорост на пиковия експираторен дебит (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна от изходните стойности), както и значително понижаване на общата употреба на β-агонист (-26,1% спрямо -4,6% промяна от изходните стойности). Подобреното на докладваните от пациента дневни и нощни астматични симптоми е било в значителна степен по-добро в сравнение с плацебо.

Изпитвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторните кортикостероиди (% промяна от изходните стойности за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон, съответно за ФЕО<sub>1</sub>: 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β-агонист: - 8,70% спрямо 2,64%). В сравнение с инхалаторния беклометазон (200 μg два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че за 12-седмичното изпитване беклометазон е постигнал по-висок среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните стойности за монтелукаст спрямо беклометазон, съответно за ФЕО<sub>1</sub>: 7,49% спрямо 13,3%; употреба на β-агонист: -28,28% спрямо -43,89%). Въпреки това, в сравнение с беклометазон, голям процент от пациентите, лекувани с монтелукаст, са постигнали сходен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите на лечение с беклометазон са постигнали подобрене на ФЕО<sub>1</sub> с приблизително 11% или повече от изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите на лечение с монтелукаст са постигнали същия отговор).

В 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години, монтелукаст 4 mg веднъж дневно е подобрил параметрите за контрол на астмата, в сравнение с плацебо, независимо от съпътстващата контролираща терапия (инхалаторни/небулизирани кортикостероиди или инхалаторен/небулизиран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на никаква съпътстваща терапия. Монтелукаст е подобрил дневните симптоми (включително кашлица, хрипове, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми, в сравнение с плацебо. Монтелукаст също е намалил приложението на β-агонисти "при нужда" и животоспасяващите кортикостероиди, в сравнение с плацебо. Пациентите на лечение с монтелукаст са имали повече дни без астматични симптоми, в сравнение с пациентите на плацебо. Ефект от лечението е постигнат след първата доза.

В 12-месечно, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително (p ≤ 0,001) е намалил годишното ниво на епизоди на екзацербация на астмата (ЕЕ) в сравнение с плацебо (съответно 1,60 ЕЕ спрямо 2,34 ЕЕ), [ЕЕ се определя като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, налагащи употреба на β-агонист, или кортикостероиди (перорални или



инхалаторни), или хоспитализация за астмата]. Процентът на намаляване на годишното ниво на ЕЕ е бил 31,9%, с 95% CI от 16,9; 44,1.

В плацебо контролирано изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години, които са с интермитентна астма, но нямат персистираща астма, лечението с монтелукаст е проведено за 12-месечен период, или като схема на приложение 4 mg веднъж дневно, или като серии от 12-дневни курсове, като всеки от тях започва в началото на епизод с интермитентни симптоми. Не е наблюдавана значима разлика между пациентите, лекувани с 4 mg монтелукаст или с плацебо в броя на астматичните епизоди, завършили с астматичен пристъп, определен като епизод на астма, изискващ използване на здравни ресурси като непланирано посещение в лекарски кабинет, център за спешна помощ или в болница, или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулни кортикостероиди.

В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, е подобрил значително дихателната функция (ФЕО<sub>1</sub> 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; AM PEFR 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна от изходните стойности) и е намалил употребата на β-агонист "при нужда" (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходните стойности).

В 12-месечно изпитване, сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астмата при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст показва същите качества като флутиказон по отношение на повишаване на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първичната крайна цел. Средно за 12-месечния период на лечението, процентът на RFDs на астмата се е повишил от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата между групите в LS средно увеличение на процента RFDs на астмата е била статистически значима (-2,8 с 95% CI от -4,7; -0,9), но е в предварително дефинираните граници за подобна клинична ефикасност. Както монтелукаст, така и флутиказон подобряват и контрола на астмата по вторични крайни точки, оценявани през 12-месечния период на лечение:

- ФЕО<sub>1</sub> се е повишил от 1,83 L до 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L до 2,14 L в групата на флутиказон. Разликата между групите в средното LS увеличение във ФЕО<sub>1</sub> е била -0,02 L с 95% CI от -0,06; 0,02. Средното повишаване от изходните стойности в % очакван ФЕО<sub>1</sub> е бил 0,6% в групата на лечение с монтелукаст, и 2,7% в групата на лечение с флутиказон. Разликата между средните LS стойности за промяна спрямо изходните за % очакван ФЕО<sub>1</sub> е била значителна: -2,2% с 95% CI от -3,6; -0,7.

- Процентът на дни с употреба на β-агонист е намалял от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст, и от 38,5 до 12,8 в групата на флутиказон. Разликата между групите в средните LS стойности за процента дни с употреба на β-агонист е била значителна: 2,7 с 95% CI от 0,9; 4,5.

- Процентът на пациенти с астматични пристъпи (астматичен пристъп се определя като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непланирано посещение в лекарски кабинет, посещение на спешен център или хоспитализация) е бил 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; разликата в съотношението на вероятностите (95% CI) е била значителна: равна на 1,38 (1,04; 1,84).

- Процентът на пациенти, използвали системни (главно перорални) кортикостероиди по време на периода на изпитването е бил 17,8% в групата на монтелукаст и 10,5% в групата на флутиказон. Разликата между групите в средните LS стойности е била 7,3% с 95% CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на бронхоконстрикцията, предизвикана от физически усилия, е демонстрирано в 12-седмично изпитване при възрастни (максимално намаляване на ФЕО<sub>1</sub> 22,33% за групата на монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до 5% от изходните стойности на ФЕО<sub>1</sub> 44,22 min спрямо 60,64 min). Този ефект е продължил през 12



седмичния период на изпитването. Намаление на EIV е показано и в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално намаляване на  $\text{ФЕО}_1$  18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до 5% от изходните стойности на  $\text{ФЕО}_1$  17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът и в двете изпитвания е демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

При аспирин-чувствителни пациенти с астма, които приемат едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо, е довело до значително подобрене на контрола на астмата ( $\text{ФЕО}_1$  8,55% спрямо -1,74% промяна от изходните стойности и понижаване на общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78% спрямо 2,09% промяна от изходните стойности).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Монтелукаст се абсорбира бързо след перорално приложение. За филмираните таблетки от 10 mg средната пикова плазмена концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) се постига три часа ( $T_{\text{max}}$ ) след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност е 64%. Бионаличността и  $C_{\text{max}}$  не се повлияват от прием на стандартизирана порция храна. Безопасността и ефикасността са демонстрирани в клинични изпитвания с приложение на филмираните таблетки от 10 mg независимо от времето на хранене.

За таблетките за дъвчене от 5 mg,  $C_{\text{max}}$  се постига за два часа след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност е 73% и се намалява до 63% след прием на стандартизирана порция храна.

След приложение на таблетки за дъвчене от 4 mg при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години на гладно,  $C_{\text{max}}$  се достига 2 часа след приложение. Средната  $C_{\text{max}}$  е 66% по-висока, докато средната  $C_{\text{min}}$  е по-ниска от тази при възрастни, приемащи таблетките от 10 mg.

### Разпределение

Монтелукаст се свързва в повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст в равновесно състояние е средно 8-11 литра. Изпитвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. В допълнение на това, концентрациите на радиомаркираното вещество 24 часа след приложение на дозата са били минимални във всички останали тъкани.

### Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст не са измерими в равновесно състояние при възрастни и деца.

Цитохром P450 3A4 е основният ензим в метаболизма на монтелукаст. В допълнение CYP 3A4 и 2C9 може да имат минимално участие, макар че интраконазол, който е инхибитор на CYP 3A4, не променя фармакокинетичните стойности на монтелукаст при здрави доброволци, приемали монтелукаст 10 mg дневно. Основавайки се на *in vitro* резултати при човешки чернодробни микрозоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не инхибират цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния му ефект е минимален.

### Елиминиране

Плазменият клирънс на монтелукаст при здрави възрастни е средно 45 ml/min. След перорално приложение на една доза радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и < 0,2% - в урината. Това, заедно с оценката на бионаличността на монтелукаст, показва че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.



### Специални групи пациенти

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания на токсичността при животни са наблюдавани преходни, малки, серумни, биохимични промени в стойностите на АЛАТ, глюкоза, фосфор и триглицеридите. Признаците на токсичност при животните са били повишена екскреция на слюнка, гастро-интестинални симптоми, диария и йонен дисбаланс. Такива са се развивали при дози, осигуряващи >17-пъти системната експозиция при клинична доза. При маймуни нежеланите реакции са наблюдавани при дози от 150 mg/kg/дневно (>232-пъти системната експозиция при клинична доза). В проучвания при животни, монтелукаст не е засегнал фертилитета или репродуктивността при системна експозиция, надвишаваща клиничната системна експозиция с повече от 24 пъти. Слабо понижаване на телесното тегло на новороденото е наблюдавано в проучване на женския фертилитет при плъхове при доза 200 mg/kg/дневно (>69 - пъти клиничната системна експозиция). В проучвания при зайци е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация, в сравнение със съответните контролни животни, при системна експозиция >24-пъти клиничната системна експозиция, наблюдавана при клинична доза. Не са наблюдавани патологични изменения при плъхове. Доказано е, че монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Не са наблюдавани смъртни случаи след еднократно перорално приложение на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове (съответно 15,000 mg/m<sup>2</sup> и 30,000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове), което е максималната изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25,000 пъти препоръчителната дневна човешка доза за възрастни (основано на тегло на възрастен пациент 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или видимата светлина при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200-пъти, основано на системната експозиция).

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза  
Манитол (E421)  
Кроскармелоза натрий  
Частично заместена хидроксипропилцелулоза  
Аромат на череша  
Аспартам (E951)  
Червен железен оксид (E172)



Магнезиев стеарат (E572)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Таблетки в OPA/Al/PVC//Al блистер и в картонена опаковка.

Блистери съдържащи 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ГлаксоСмитКлайн ЕООД  
бул. Цариградско шосе № 115 Г,  
София 1784,  
България

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

№ 20100040

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

Дата на първо разрешаване: 22 януари 2010 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

