

|  |
|--|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>         |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1   |
| Към Рег. № ..... <u>20160713</u> .....             |
| Разрешение № ..... <u>25192 / 18-11-2013</u> ..... |
| Особения № ..... / .....                           |

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Spirokast 10 mg film-coated tablets**  
montelukast

**Спирокаст 10 mg филмирани таблетки**  
монтелукаст

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), което е моларния еквивалент на 10 mg монтелукаст.

Помощно вещество с известно действие:  
Всяка таблетка съдържа 100 mg лактоза монохидрат.

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка  
Бежови на цвят, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Спирокаст е показан като допълнителна терапия при лечението на онези пациенти с лека до умерена персистираща астма, които са недостатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите  $\beta$ -агонисти, „при нужда“, осигуряват незадоволителен клиничен контрол на астмата.

При пациенти, на които Спирокаст е предписан за астма, Спирокаст може да облекчи също симптомите на сезонни алергични ринити.

Спирокаст е показан също за профилактика на астма при пациенти, при които преобладаващият компонент е предизвикан от усилие бронхоспазъм.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата за пациенти на 15 и повече години с астма или астма и едновременно сезонен алергичен ринит е таблетка от 10 mg на ден, приемана вечерно време.

Спирокаст може да се приема с или без храна.

#### Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Спирокаст върху параметрите за контрол на астма се наблюдава само ако пациентите приемат Спирокаст веднъж дневно на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат приемането на Спирокаст.



дори когато симптомите на астма са под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти в напреднала възраст или пациенти с бъбречна недостатъчност, или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е еднаква при мъже и жени.

#### Лечение със Спирокаст във връзка с друго лечение на астма:

Спирокаст може да се добави към съществуваща схема на лечение на пациента.

#### Инхалаторни кортикостероиди:

Лечението със Спирокаст може да се използва като допълваща терапия към пациенти на инхалаторни кортикостероиди и „при нужда“ действащи  $\beta$ -антагонисти, когато не е постигнат адекватен клиничен контрол. Спирокаст не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (Вижте точка 4.4).

Предлагат се 4 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст.  
Предлагат се 5 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст.  
Предлагат се 10 mg филмирани таблетки за пациенти на 15 и повече години.

### **4.3 Противопоказания**

Свърхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в т. 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 астматични пристъпи и да имат на разположение тяхното обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни  $\beta$ -антагонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото е възможно по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързодействащи  $\beta$ -антагонисти от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че пероралните кортикостероиди могат да се намалят, когато се вземат едновременно с монтелукаст.

В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст може да настъпи системна еозинофилия, понякога изявяваща се с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss - състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Вероятността левкотриеновият рецепторен антагонист да е свързан с възникването на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето, и/или невропатия при пациентите. При пациенти, с поява на тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат техните лечебни схеми.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта на пациентите с аспиринов-чувствителна астма да избягват аспирин и други нестероидни противовъзпалителни средства.

Спирокаст съдържа лактоза монохидрат. Пациенти с редки наследствени промени на галактозна непоносимост, Ларр лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този медикамент.



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

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани рутинно за профилактиката или хроничното лечение на астма. В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиките на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на монтелукаст намалява приблизително 40% при лица с 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 с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Но, данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя метаболизма на лекарства, които се метаболизират от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон, репаглинид).

*In vitro* проучвания показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и, в по-малко значима степен, на 2C9 и 3A4. В клинично проучване на лекарствените взаимодействия, включващо и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил повишава 4,4 пъти системната експозиция на монтелукаст. Не се изисква рутинна корекция на дозата при едновременно приложение с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с възможността за повишаване честотата на нежеланите реакции.

Въз основа на *in vitro* данните, не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с по-слабите инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не е довело до значимо повишаване на системната експозиция на монтелукаст.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти във връзка с въздействието върху бременността и ембрионалното/феталното развитие.

Ограничени данни от наличната база данни при бременност не предполагат причинна връзка между монтелукаст и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в условия на пост-маркетингов опит по света.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременността само ако е несъмнено необходимо.

##### Кърмене

Проучвания при плъхове, показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (Вижте точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само ако е несъмнено необходимо.

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

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобили или да работят с машини. Въпреки това, в много редки случаи, отделни индивиди са съобщили за сънливост.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 възрастни пациента на 15 и повече години
- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни пациента със сезонни алергични ринити на 15 и повече години
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични астматични пациента на възраст от 6 до 14 години

Следните лекарство-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитвания често ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) при пациенти лекувани с монтелукаст и с по-голяма честота отколкото при пациенти, приемащи плацебо:

| Класификация според телесна система | Възрастни пациенти на 15 и повече години (две 12-седмични изпитвания; n=795) | Педиатрични пациента От 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615) |
|-------------------------------------|--|--|
| Нарушения на нервната система       | Главоболие   | Главоболие   |
| Стомашно-чревни нарушения           | Болка в корема   |  |

При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 6 месеца при деца от 6 до 14 годишна възраст, профилът на безопасност не се е променил.

#### Пост-маркетингов опит

Нежеланите реакции, докладвани по време на пост-маркетинговата употреба са изброени в таблицата по-долу според системно-органен клас и специфичния термин за нежеланата реакция. Категориите на честота са оценени на базата на съответните клинични изпитвания.

| Системно-органен клас                  | Термин за нежелана реакция  | Категориите на честота |
|--|---|------------------------|
| Инфекции и инфестации                  | инфекции на горните дихателни пътища <sup>1</sup>   | Много чести            |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | повишена склонност към кървене  | Редки                  |
| Нарушения на имунната система          | свръхчувствителност включващи анафилаксия   | Нечести                |
|  | еозинофилна инфилтрация на черния дроб  | Много редки            |
| Психични нарушения                     | нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда, включително агресивно | Нечести                |



|  |  |             |
|--|--|-------------|
|  | поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (вкл. раздразнителност, безпокойство, тремор <sup>2</sup> ) |             |
|  | нарушение на вниманието и паметта  | Редки       |
|  | халюцинации, дезориентация, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство)                                       | Много редки |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                                   | замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове  | Нечести     |
| <b>Сърдечни нарушения</b>  | палпитации   | Редки       |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>                  | епистаксис   | Нечести     |
|  | синдром на Churg-Strauss (CSS) (Вижте т. 4.4)  | Много редки |
| <b>Стомашно-чревни нарушения</b>                                       | Диария <sup>3</sup> , гадене <sup>3</sup> , повръщане <sup>3</sup>   | Чести       |
|  | сухота в устата, диспепсия   | Нечести     |
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>  | повишени нива на серумните трансаминази (ALT, AST)   | Чести       |
|  | хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен, и смесено чернодробно увреждане)   | Много редки |
| <b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>                          | обрив <sup>3</sup>   | Чести       |
|  | кръвонасядане, уртикария, пруритус   | Нечести     |
|  | ангиоедем  | Редки       |
|  | еритема нодозум, еритема мултиформе  | Много редки |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b> | артралгия, миалгия, включително мускулни крампи  | Нечести     |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                | пирексия <sup>3</sup>  | Чести       |
|  | астения/умора, неразположение, оток  | Нечести     |

Категория на честотата: Определена за всеки термин за нежелана реакция според честотата в базата данни, съобщена по време на клинични 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 ( $< 1/10\,000$ ).

<sup>1</sup> Тази нежелана реакция, съобщена като Много честа при пациенти, получаващи моят продукт, е съобщена също като Много честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания.

<sup>2</sup> Категория в зависимост от честотата-Редки





<sup>3</sup> Тази нежелана лекарствена реакция, съобщена като честа при пациентите, получаващи монтелукаст, също е докладвана като честа при пациентите, приемали плацебо в клинични проучвания

#### *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: 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 лечение при предозиране на монтелукаст. При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания - до 900 mg/дневно за приблизително една седмица, без клинично значими нежелани лекарствени реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични проучвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при дете на 42-месечна възраст). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са били съвместими с профила на безопасност при възрастни и деца. Не е имало нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и са включвали коремна болка, безсъние, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

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

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група:** Антагонисти на левкотриеновия рецептор  
**АТС код:** R03D C03.

Цистеинил-левкотриените (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили.

Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистеинил - левкотриенови (CysLT) рецептори. CysLT тип-1 (CysLT<sub>1</sub>) рецептор се намира във въздухоносните пътища (включително гладкомускулни клетки и макрофаги) и други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки). CysLTs са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните левкотриени ефекти включват бронхоспазм, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При алергичния ринит, CysLTs се освобождават от носната лигавица след излагане на алерген, по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и свързани със симптомите на алергичния ринит. Демонстрирано е увеличено съпротивление на носните пътища и симптомите на носна обструкция при назалната провокация с CysLTs.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD<sub>4</sub>, при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията



рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от  $\beta$ -агонист е била адитивна към предизвиканата от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява така, че инхибира и ранната, и късната фаза на бронхоконстрикция, дължаща се на антиген. Монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и деца. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст значимо намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в храчката) и в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В изпитвания при възрастни, монтелукаст 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение в сутрешния FEV<sub>1</sub> (10,4 % спрямо 2,7 % промяна спрямо изходните стойности) и сутрешната скорост на пиковия експираторен поток (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна спрямо изходните стойности) и значително понижава общата употреба на  $\beta$ -агонист (-26,1 % спрямо -4,6 % промяна спрямо изходните стойности). Подобрението на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Изпитвания при възрастни пациенти показват способността на монтелукаст да догълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за FEV<sub>1</sub>: 5,43 % спрямо 1,04 %; употреба на  $\beta$ -агонист: -8,70 % спрямо 2,64 %). В сравнение с инхалационен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу беклометазон, респективно за FEV<sub>1</sub>: 7,49 % спрямо 13,3 %; употреба на  $\beta$ -агонист: -28,28 % спрямо -43,89 %). Въпреки това, в сравнение с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с беклометазон, постигат подобен клиничен отговор (напр., 50 % от пациентите, лекувани с беклометазон постигат подобрене на FEV<sub>1</sub> от приблизително 11 % или повече от изходните, докато приблизително 42 % от пациентите лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

Проведено е клинично изпитване за оценка на действието на монтелукаст при симптоматично лечение на сезонни алергични ринити при възрастни пациенти на 15 и повече години с астма и едновременно сезонен алергичен ринит. В това проучване, монтелукаст 10 mg таблетки, приеман веднъж дневно, е довел до значимо подобрение спрямо плацебо в общата оценка на дневните ринитни симптоми. Общата оценка на дневните ринитни симптоми обобщава общата оценка на дневните носни симптоми (носна конгестия, ринорея, сърбеж в носа и кихане) и общата оценка на нощните симптоми (носна конгестия при събуждане, трудно заспиване и събуждане през нощта). Крайната съставна оценка на алергичните ринити на пациенти и лекари е значимо подобрена спрямо плацебо. В това проучване оценяването на ефикасността при астма не е на първо място.

В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява респираторната функция (FEV<sub>1</sub> 8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; AM PEFR 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на  $\beta$ -агонисти "при нужда" (-11,7 % спрямо + 8,2 % промяна спрямо изходните стойности).

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (EIB) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на FEV<sub>1</sub> 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40 % за плацебо; време за възстановяване до ниво около 50 % от изходните стойности FEV<sub>1</sub> 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIB също е демонстрирано в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на FEV<sub>1</sub> 18,27 % спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 50 % от изходните стойности FEV<sub>1</sub> 18,27 минути спрямо 26,11 минути).



ходното FEV<sub>1</sub> 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете изпитвания е демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

При чувствителни към аспирин астматици получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води да значително подобрене в контрола на астмата (FEV<sub>1</sub> 8,55 % спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на β-агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След орално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) за филм-таблетките от 10 mg, се достига три часа (T<sub>max</sub>) след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64 %. Оралната бионаличност и C<sub>max</sub> не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични изпитвания, при които 10mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на поемане на храна.

С таблетките за дъвчене от 5 mg, C<sub>max</sub> се достига два часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73 % и се намалява до 63% при стандартно хранене.

### Разпределение

Монтелукаст се свързва повече от 99 % с плазмените протеини. Steady-state обема на разпределение на монтелукаст достига средно до 8 -11 литра. Изследвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст, показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 час след дозата са минимални във всички други 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 2C8 е основен ензим, участващ в метаболизма на монтелукаст. Допълнително CYP 3A4 и 2C9 може да имат минимално участие, въпреки че итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е показал, че не променя фармакокинетичните параметри на монтелукаст при здрави доброволци, приемали 10 mg монтелукаст дневно. Базирайки се на in vitro резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

### Елиминиране

При здрави възрастни плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0.2% в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

### Характерни особености на пациента

Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в напреднала възраст или с умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания с пациенти с тежки или увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката,





необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма фармакокинетични данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh степен > 9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-пъти над препоръчаната доза при възрастни) се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчаната доза от 10 mg дневно.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкоза, фосфор и триглицериди, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (> 232 пъти по-голяма доза от клиничната).

При проучвания при животни монтелукаст не е оказал ефект върху фертилитета или репродуктивните възможности при доза, надхвърляща клиничната с повече от 24 пъти. В проучване с плъхове за фертилитета, е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти клиничната доза). В проучвания със зайци, е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответните контролни животни при приложение на доза 24 пъти над клиничната. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове, (15,000 mg/m<sup>2</sup> и 30,000 mg/m<sup>2</sup> съответно при мишки и плъхове) максимално изпитана доза. Тази доза отговаря на 25,000 пъти препоръчителната човешка дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200 пъти над клиничната доза).

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Ядро

Микрокристална целулоза  
Лактоза монохидрат  
Кроскармелоза натрий  
Динатриев едетат  
Магнезиев стеарат

#### Филмиращо покритие

Хипромелоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Титанов диоксид  
Жълт железен оксид (E172)  
Червен железен оксид (E172)



## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

36 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Лекарственият продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Данни за опаковката**

Nylon/Alu/PVC - алуминиеви/блистери: 28, 56, 98 таблетки  
HDPE бутилка (с PP капачка и сушител): 28, 56, 98 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**

Zentiva, k. s.,  
U kabelovny 130  
Prague 10,  
Чешка република

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

20100713

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

08.11.2010

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

Октомври 2013

