

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рез. №	20102711
Разрешение №	38574 / 20-07-2017
Добавка №	

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Спирокаст 4 mg таблетки за дъвчене**  
монтелукаст

**Spirokast 4 mg chewable tablets**  
montelukast

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), което е моларният еквивалент на 4 mg монтелукаст.

Помощно вещество с известно действие: Всяка таблетка за дъвчене съдържа 4,8 mg аспартам (E951).

За пълният списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Розови, овални, двойно изпъкнали таблетки с размер 11,0 x 8,0 mm, гравирани с „M4” от едната страна.

## 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.

Спирокаст може също да бъде алтернативно лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека персистираща астма, без скорошна анамнеза за тежки астматични пристъпи, налагащи употреба на перорални кортикостероиди и при които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вижте точка 4.2).

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

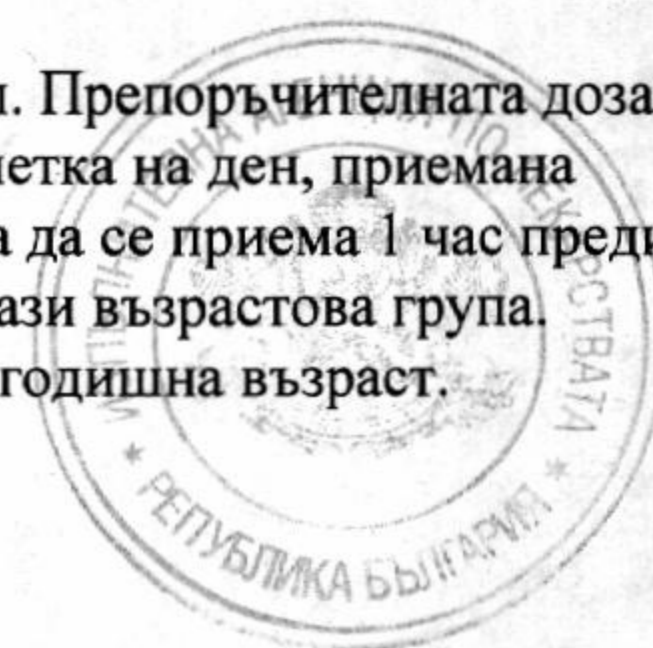
Спирокаст 4 mg таблетки за дъвчене се препоръчва за педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Този лекарствен продукт се прилага при деца под родителски контрол. Препоръчителната доза за педиатрични пациенти от 2-5 годишна възраст е 4 mg дъвчаща таблетка на ден, приемана вечерно време. Ако се приема в близост до хранене, Спирокаст трябва да се приема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходимо коригиране на дозата при тази възрастова група. Спирокаст 4 mg таблетка за дъвчене не се препоръчва при деца под 2 годишна възраст.

#### Общи препоръки:



Терапевтичният ефект на Спирокаст върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат приема 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 с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е еднаква при момчета и момичета.

Спирокаст като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на монтелукаст като терапевтична алтернатива на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при деца с лека персистираща астма трябва да се вземе предвид при пациенти, които нямат настояща анамнеза за сериозни пристъпи на астма, изискващи употребата на перорални кортикостероиди и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (Вижте точка 4.1). Лека 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 функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), трябва да бъде преценена нуждата от допълнителна или различна противовъзпалителна терапия, базирана на системата „стъпка по стъпка“ за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

Спирокаст като профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които преобладаващият компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазъм:

При пациенти на възраст от 2 до 5 години, предизвиканият от физическо усилие бронхоспазъм може да бъде преобладаващата проява на персистираща астма, която се нуждае от лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени след 2 до 4 седмици от началото на лечението с монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен резултат, трябва да се обсъди допълнително или различно лечение.

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

Когато лечението със Спирокаст се използва като допълваща терапия към инхалаторни кортикостероиди, Спирокаст не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (Вижте точка 4.4).

Предлагат се 10 mg филмирани таблетки за пациенти и подрастващи на 15 и повече години.

#### Педиатрична популация

Спирокаст 4 mg таблетки за дъвчене

Не давайте Спирокаст 4mg таблетки за дъвчене на деца на възраст под 2 години. Безопасността и ефикасността на Спирокаст 4 mg таблетки за дъвчене при деца на възраст под 2 години не е била установена.

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

#### Начин на приложение

Перорална употреба.

Таблетките трябва да се дъвчат преди поглъщане.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност 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 остри 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 инхалаторни или перорални 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 изясняваща се с клинични прояви на васкулит съответстващи на синдрома на Churg-Strauss - състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Тези състояния понякога се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Въпреки, че причинно-следствена връзка с левкотриеновият рецепторен антагонист не е била установена, 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 пациенти с астма, чувствителни към аспирин да избягват приемането на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни средства.

Спирокаст съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да е вредно за хора с фенилкетонурия.

#### **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.

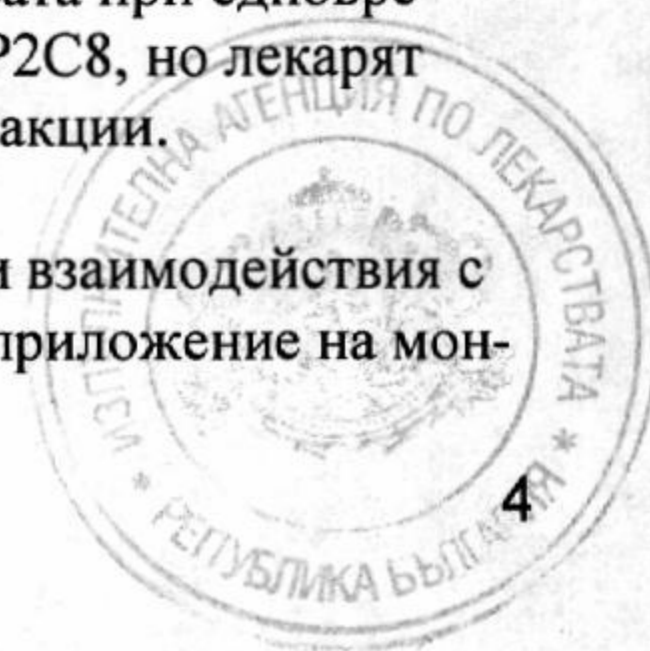
Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на монтелукаст намалява приблизително 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал.

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 CYP2C8 и в по-малка значителна степен на 2C9 и 3A4. В клинично проучване на лекарствени взаимодействия, включващо монтелукаст 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 едновременното приложение на гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP2C8, но лекарят трябва да е наясно с възможността за повишаване честотата на нежелани реакции.

Въз основа на in vitro данните, не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с по-слабите инхибитори на CYP2C8 (напр. триметоприм). Едновременното приложение на мон-



телукаст с итраконазол, силен инхибитор на СYP3A4, 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 наложително.

##### Кърмене

Проучвания при плъхове, показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (Вижте точка 5.3).

Не е известно дали монтелукаст/метаболити се екскретира в човешкото мляко.

Спирокаст може да бъде използван от кърмещи майки само ако е несъмнено наложително.

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

Монтелукаст не повлиява или повлиява незначително способността на пациентите да шофират или да използват машини. Въпреки това, в много редки случаи, отделни индивиди са съобщавали за сънливост или замайване.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 възрастни и подрастващи пациенти на 15 и повече години
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациента на възраст от 6 до 14 години и
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациента на възраст от 2 до 5 години

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

- 4 mg таблетки за дъвчене при 1038 педиатрични пациента на възраст от 6 месеца до 5 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 пациентите лекувани с плацебо:

Класификация според телесна система	Възрастни и подрастващи пациенти 15 и повече годишни (две 12-седмични изпитвания; n=795)	Педиатрични пациенти от 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Педиатрични пациенти от 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване n=461) (едно 48-седмично изпитване; n=278)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Главоболие	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема		Болка в корема



Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Жажда
--	--	--	-------

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.

Обобщено, 502 деца на възраст от 2 до 5 години са лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или повече и 534 пациента за 12 месеца или повече. При продължително лечение, профилът на безопасност също не се е променил при тези пациенти.

#### Табличен списък на нежелани реакции

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

Системно-органен клас	Нежелани реакции	Категориите на честота
<b>Инфекции и инфестации</b>	инфекции на горните дихателни пътища <sup>1</sup>	Много чести
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	повишена склонност към кървене	Редки
<b>Нарушения на имунната система</b>	свръхчувствителност включващи анафилаксия	Нечести
	еозинофилна инфилтрация на черния дроб	Много редки
<b>Психични нарушения</b>	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, неспокойство, тремор <sup>2</sup> )	Нечести
	нарушение на вниманието, нарушение на паметта	Редки
	халюцинации, 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), белодробна еозинофилия	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</b>	обрив <sup>2</sup>	Чести



подкожната тъкан	кръвонасядање, уртикария, пруритус	Нечести
	ангиоедем	Редки
	еритема нодозум, еритема мулти-форма	Много редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	пирексия <sup>3</sup>	Чести
	астения/умора, неразположение, оток	Нечести

Категория на честотата: Определена за всяка 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 монтелукаст, е съобщена също като Много честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания.

Честота Категория: Редки

<sup>3</sup> Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти, получаващи монтелукаст, е съобщена също като честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания.

#### 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 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

## 4.9 Предозиране

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.

#### Симптоми

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.

#### Терапия

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст.

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

#### Механизъм на действие

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, които се намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват реакции на въздухоносните пътища, включващи бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и активиране на еозинофилите.

#### Фармакодинамични ефекти

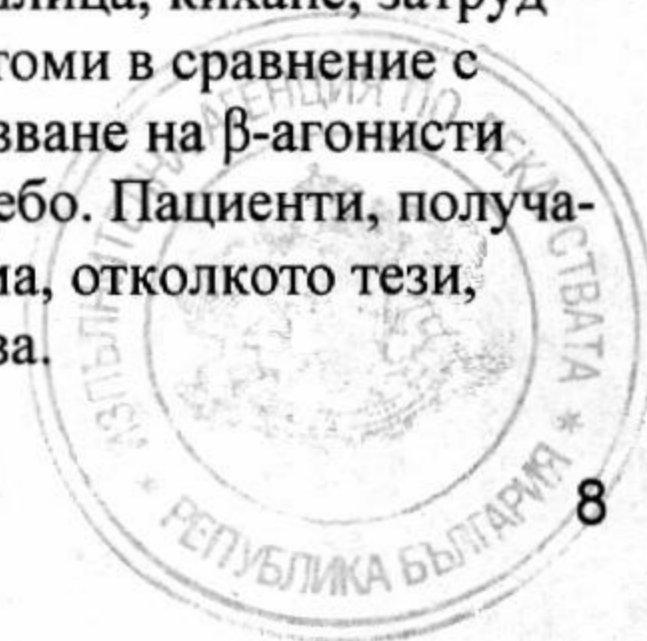
Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикция, дължаща се на инхалиран LTD<sub>4</sub>, при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β-антагонист 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). При възрастни и деца от 2 до 14-годишна възраст, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

#### Клинична ефикасност и безопасност

В изпитвания при възрастни, монтелукаст, 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрене 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 β-агонист (-26,1 % спрямо -4,6 % промяна спрямо изходните стойности). Подобрието на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Изпитвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва 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 β-агонист: -8,70 % спрямо 2,64 %). В сравнение с инхалационен беклометазон (200 µg 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 β-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).

В 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно съществено подобрява параметрите за контрол на астмата, независимо от използването на придружаваща терапия (инхалационни/небулизирани кортикостероиди или инхалационен/небулизиран натриев хромогликат), в сравнение с плацебо. Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст значително подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така значително намалява нуждата от използване на β-агонисти "при нужда" и от животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст са имали значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението е постигнат след първата доза.





В 12-месечно, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ( $p < 0,001$ ) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзацербация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу съответно 2,34 ЕЕ), [ЕЕ се дефинира като  $\geq 3$  последователни дни с дневни симптоми, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалационни) или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът на намаление на годишното ниво на ЕЕ е 31,9 %, с 95 % CI -16,9; 44,1.

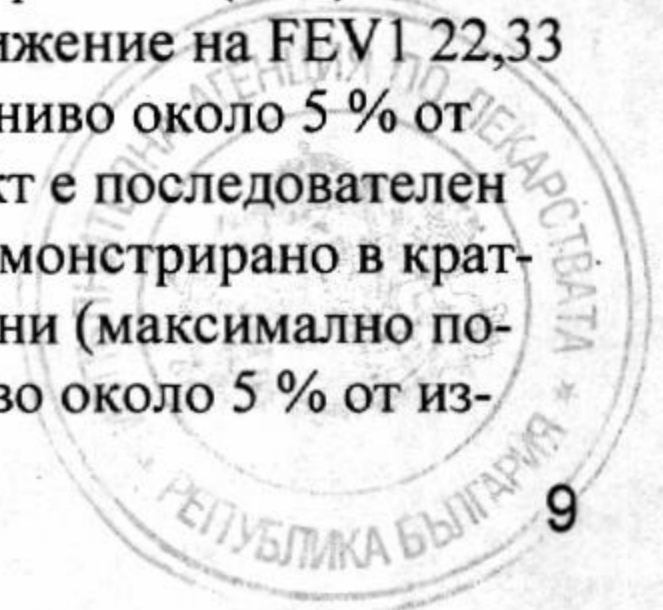
В плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 6 месеца до 5-годишна възраст, които имат интермитентна астма, но нямат персистираща астма, лечението с монтелукаст е проведено за 12-месечен период, или като схема на приложение 4 mg веднъж дневно, или като серии от 12-дневни курсове, като всеки от тях е започнал в началото на епизод с интермитентни симптоми. Не се наблюдава значителна разлика между пациентите, лекувани с монтелукаст 4 mg и плацебо в броя на астматичните епизоди, завършили с астматичен пристъп, дефинирани като, налагащи използването на здравни ресурси като непланирани визити в лекарския кабинет, спешно отделение или болница, или лечение с перорални, интравенозни или интрамускулни кортикостероиди.

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 (FEV1 8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; AM PEF 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).

В 12-месечно изпитване сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон при процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първична крайна точка. Средно за 12-месечния период на лечение процентът на RFDs на астмата се увеличава от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата в LS средно увеличение в процента RFDs на астмата е статистически значимо (-2,8 с 95 % CI от -4,7, -0,9), но в границите на предварително определения диапазон на неинфериорност. Както монтелукаст така и флутиказон подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани през 12-месечния период на лечение:

- FEV1 се увеличава от 1,83 L до 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L на 2,14 L в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средното LS увеличение на FEV1 е -0,02 L с 95 % CI от -0,06; 0,02. Средното увеличение спрямо изходните в % предсказано FEV1 е 0,6 % в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7 % в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS стойности за промяна спрямо изходните в % предсказано FEV1 е значителна: - 2,2 % с 95 % CI -3,6, -0,7.
- Процентът дни, в които се употребява  $\beta$ -агонист намаляват от 38,0 на 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средните LS стойности за процента дни, в които се употребява  $\beta$ -агонист, е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9; 4,5.
- Процентът на пациентите с астматични пристъпи (астматичният пристъп се определя като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непланирано посещение в лекарски кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; разликата в съотношението на вероятностите (95 % CI) е значителна: равна на 1,38 (1,04; 1,84).
- Процентът на пациентите, използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на изпитването, е 17,8 % в групата на монтелукаст и 10,5 % в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средните LS стойности е значителна: 7,3 % с 95%CI = 2,9; 11,7.

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (EIB) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на FEV1 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40 % за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходните стойности FEV1 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 FEV1 18,27 % спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 5 % от из-



ходното FEV1 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 (FEV1 8,55 % спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на  $\beta$ -агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C<sub>max</sub>) за филмираните 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 нормално 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 нормално хранене. След приема на таблетка за дъвчене от 4 mg, C<sub>max</sub> се достига 2 часа след приложението при пациенти от 2 до 5-годишна възраст на гладно. Средната C<sub>max</sub> е 66 % по-висока, докато средно C<sub>max</sub> е по-ниска отколкото при възрастни, получавали таблетка от 10 mg.

### Разпределение

Монтелукаст се свързва повече от 99 % с плазмените протеини. Steady-state обема на разпределение на монтелукаст достига средно до 8 -11 l. 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.

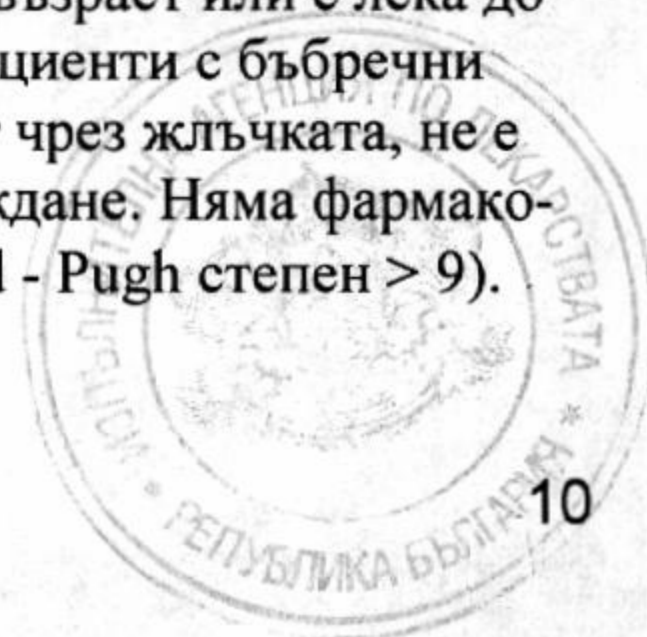
Цитохром P450 2C8 е главният ензим в метаболизма на монтелукаст. Освен това CYP 3A4 и 2C9 могат да имат по-слабо влияние, въпреки това итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, показва че не променя фармакокинетичните променливи на монтелукаст при здрави индивиди приемащи 10 mg монтелукаст дневно. In vitro изследвания, при които са използвани 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 лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания с пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не е 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 фертилността, 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 вид мия 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

Микрокристална целулоза (E460i)  
Манитол (E421)  
Кросповидон (тип В)  
Червен железен оксид (E172)  
Хидроксипропилцелулоза (E463)  
Динатриев едетат (E386)  
Аромат на череша  
Аспартам (E951)  
Талк (E553b)  
Магнезиев стеарат (E572)

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

3 години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина.



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

Nylon/Alu/PVC - алуминиеви/блистери: 28, 56, 98 таблетки.

HDPE бутилки (с PP капачка и сушител): 28, 56, 98 таблетки.

Не всички видове могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Няма специални изисквания.

Неизползваният 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**

20100711

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

08.11.2010

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

31.3.2016

