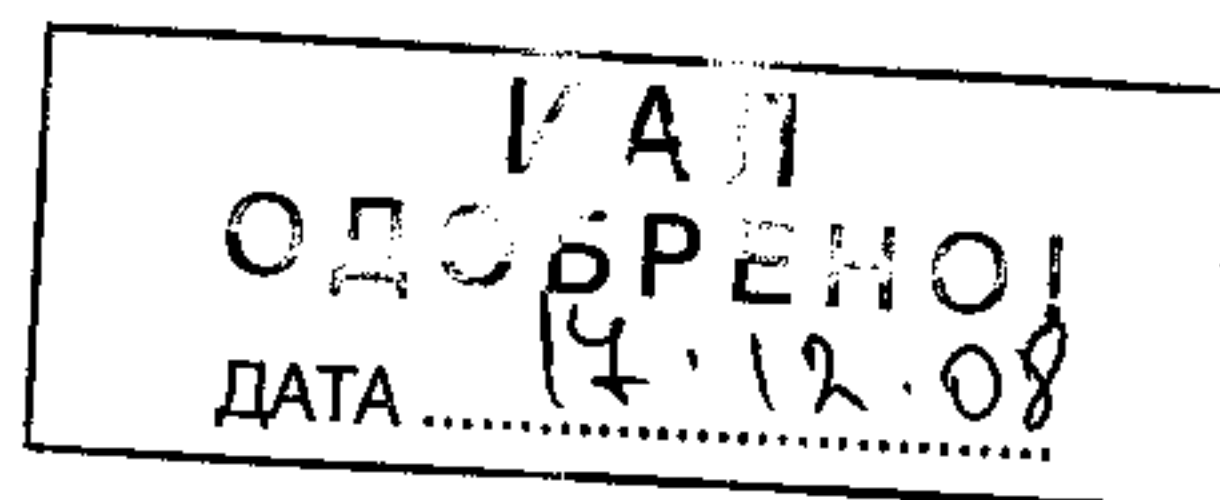


ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ephyra 4 mg Chewable Tablets
Ефира 4 mg таблетки за дъвчене



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е еквивалентно на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

Помощно вещество: всяка таблетка за дъвчене съдържа 0,5 mg аспартам (E951).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за дъвчене.

4 mg таблетка за дъвчене: пъстро розова, с триъгълна форма и принтиран релефен надпис "93" от едната страна и "7244" от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ефира 4 mg таблетки за дъвчене е показана за лечението на астма като допълнителна терапия при пациентите с лека до умерено тежка персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързо-действащите β -агонисти давани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Ефира 4 mg таблетки за дъвчене може да се използва като алтернативна терапевтична възможност към ниските дози кортикостероиди, за пациенти с лека до умерено тежка персистираща астма, без анамнестични данни за скорошни тежки астматични пристъпи, които изискват употребата на перорални кортикостероиди и за които е установено, че не са способни да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

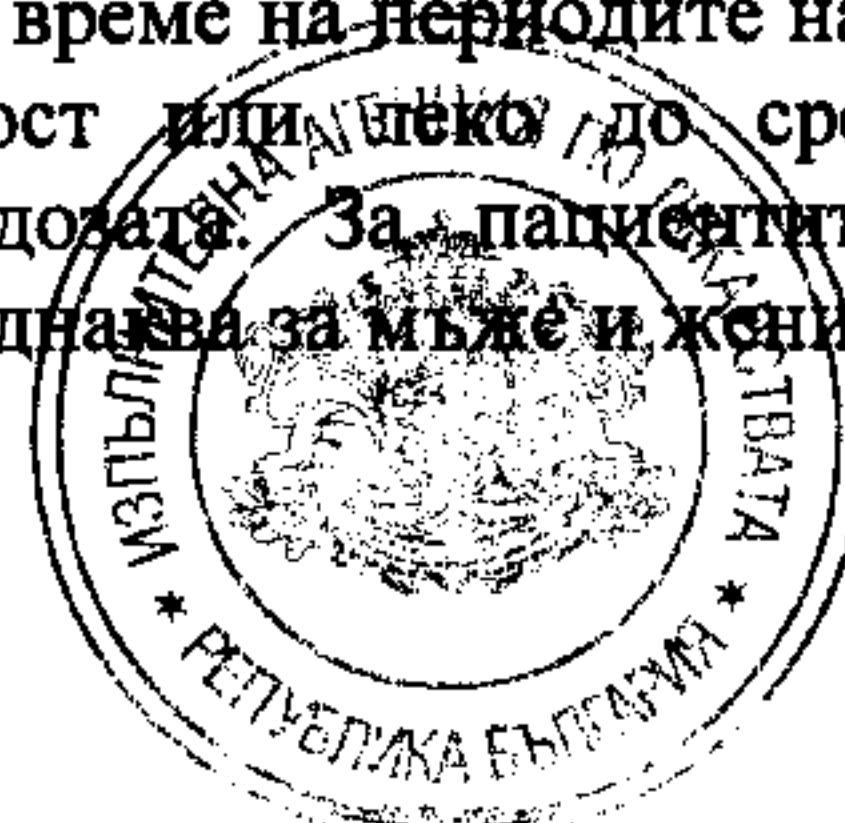
Освен това Ефира 4 mg таблетки за дъвчене е показана за профилактика на астма, при която преобладаващ компонент е бронхоспазъм, индуциран от усилия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата за пациенти на възраст между 2 и 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. Ако се приема по време на или преди хранене, Ефира 4 mg таблетки за дъвчене трябва да се приема 1 час преди или поне 2 часа след хранене. В тази възрастова група не е необходима адаптация на дозата. Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не е установена за популацията под 2 годишна възраст.

Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Ефира върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат Ефира, дори и ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата. При пациентите с бъбречна недостатъчност или леко до средно тежко чернодробно увреждане не се налага адаптация на дозата. За пациентите с тежко чернодробно увреждане няма достатъчно данни. Дозата е еднаква за мъже и жени.



Ефира като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти със средно тежка персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативна терапевтична възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди, при деца с лека персистираща астма, трябва да се обсъжда само при пациенти, които нямат анамнеза за тежки астматични пристъпи, които изискват перорални кортикостероиди и за които е установено, че нямат възможност да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Лека персистираща астма се дефинира като симптоми на астма по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, наличие на нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална белодробна функция между отделните епизоди. Ако при проследяването не се постига задоволителен контрол на астмата (обикновено в рамките на един месец), трябва да се оцени необходимостта от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на стъпаловидна система за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват по отношение контрола на астмата.

Ефира 4 mg таблетки за дъвчене за профилактика на астма при деца на възраст 2 до 5 години, при които преобладават симптомите на бронхоспазъм, провокиран от физически усилия

При деца на възраст от 2 до 5 години бронхоконстрикцията, провокирана от физически усилия може да бъде главна проява на персистираща астма, която налага лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат прегледани след 2 до 4 седмици от началото на терапията с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен отговор, трябва да се има предвид допълнителна или различна терапия.

Терапия с Ефира 4 mg таблетки за дъвчене във връзка с друго лечение на астма

Когато лечението с Ефира се използва като допълнителна терапия към инхалаторните кортикостероиди, монтелукаст не трябва да бъде бърз заместител на инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Деца и юноши (под 18 годишна възраст): Ефира 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчват за употреба при деца под 2 годишна възраст, поради липса на данни за безопасност и ефикасност (вж. точка 5.1).

10 mg филмирани таблетки се прилагат на юноши на и над 15 годишна възраст и възрастни. 5 mg таблетки за дъвчене са предназначени за пациенти между 6 и 14 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества .

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да подържат на разположение подходящи животоспасяващи лекарства. При развитие на остър астматичен пристъп трябва да се използва краткодействащ инхалаторен β -агонист. Пациентите трябва да се обърнат за съвет към лекуващия ги лекар колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткодействащи β -агонисти, отколкото е обичайно.



Монтелукаст не трябва да бъде заместител на инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни доказващи, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде намалена, когато едновременно се дава и монтелукаст.

В редки случаи пациентите на лечение с антиастматични средства включително монтелукаст, може да се представят със системна еозинофилия, понякога с клинични прояви на васкулит отговарящ на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системна кортикостероидна терапия. Тези случаи обикновено, но не винаги са свързани с намаляването на дозата или прекратяване на пероралната кортикостероидна терапия. Вероятността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с внезапната поява на синдрома на Churg-Strauss не може да бъде изключена, нито установена. Лекарите трябва да бъдат бдителни по отношение на поява на еозинофилия при техните пациенти, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, сърдечно-съдови усложнения и/или невропатия. Пациентите, които развият подобни симптоми трябва да се преоценят и да се преразгледа терапевтичният режим.

Безопасността и ефикасността на таблетките за дъвчене от 4 mg не е установена за популацията под 2 годишна възраст.

Монтелукаст съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Пациентите с фенилкетонурия трябва да имат предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст е била намалена приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, когато се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4 като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин и особено при деца, е необходимо повишено внимание.

In vitro изпитвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) са показали, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да промени значимо метаболизма на лекарствата, метаболизирани от този ензим (напр. паклитаксел, розиглитазон и репаглидин).

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучванията при животни не са показали вредни ефекти по отношение на бременността или ембрионалното/феталното развитие.



Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност не са показали причинна връзка между приложението на монтелукаст и появата на малформации (т.е. дефекти на крайниците), за които има редки съобщения от световния пост-маркетингов опит.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

Употреба по време на кърмене

Изпитванията при плъхове са показали, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.5). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само ако се счита, че е изключително 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. Въпреки това, в много редки случаи пациентите съобщават за световъртеж или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценен в клинични изпитвания както следва:

10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти с астма на възраст на и над 15 години

10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни пациенти с астма и сезонен алергичен ринит, на и над 15 годишна възраст

5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 пациенти с астма на възраст между 6 и 14 години

4 mg таблетки за дъвчене при 851 пациенти на възраст от 2 до 5 години.

При пациентите с астма лекувани с монтелукаст по време на клинични изпитвания, в по-висока честота от пациентите на плацебо, често ($\geq 1/100$ до $\leq 1/10$) са съобщавани следните нежелани лекарствени реакции:

Системо-органна класификация	Възрастни пациенти 15 години и по-възрастни (две 12-седмични изпитвания ; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване, n=461) (едно 48-седмично изпитване n=278)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Главоболие	



Системо-органна класификация	Възрастни пациенти 15 години и по-възрастни (две 12-седмични изпитвания ; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване, n=461) (едно 48-седмично изпитване n=278)
Нарушения на стомашно-чревния тракт	Коремна болка		Коремна болка
Общи нарушения и промени на мястото на приложение			Жажда

С удължаване на лечението от клиничните изпитвания при ограничен брой пациенти до 2 години за възрастните и до 12 месеца за педиатричните пациенти на възраст между 6 и 14 години, профилът на безопасност не се е променил.

Общо 502 пациенти на възраст между 2 и 5 години са били лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца и 534 пациенти за 12 месеца или повече. С продължаване на лечението профилът на безопасност при тези пациенти също не се е променил.

От пост-маркетинговия опит са съобщени следните нежелани реакции:

Нарушения на кръвта и лимфната система: повишена тенденция към кървене.

Нарушения на имунната система: реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, чернодробна еозинофилна инфилтрация.

Психични нарушения: нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, психомоторна хиперреактивност (включително раздразнителност, безпокойство, възбуда включително агресивно поведение и тремор), депресия, безсъние.

Нарушения на нервната система: световъртеж, сънливост, парестезия/хипестезия, гърчове.

Сърдечни нарушения: палпитации.

Нарушения на стомашно-чревния тракт: диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане.

Хепато-билиарни нарушения: повишени нива на серумните трансаминази (ALT, AST), холестатичен хепатит.

Нарушения на кожата и подкожните тъкани: ангиоедем, посиняване, уртикария, пруритус, обрив.

Нарушения на мускулоскелетната система и съединителната тъка: артралгия, миалгия, включително мускулни крампи.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения/изтощение, физическо неразположение, оток.

По време на лечение с монтелукаст на пациенти с астма много рядко са съобщавани (<1/10 000, неизвестни (не може да бъде изчислена от наличните данни)) случаи на синдром на Churg-Strauss (CSS) (вж. точка 4.4).



4.9 Предозиране

Няма налична специфична информация относно лечението на предозиране с монтелукаст. При изпитвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган на възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно в продължение на 22 седмици и в краткосрочни изпитвания – до 900 mg дневно на пациенти за приблизително една седмица без клинично значими нежелани реакции.

От пост-маркетинговия опит и клиничните изпитвания има съобщения за остро предозиране с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози от 1000 mg и по-високи (приблизително 61 mg/kg при 42-месечно дете). Наблюдаваните клинична картина и лабораторни резултати са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и педиатрични пациенти. В по-голямата част от съобщенията за предозиране не е имало нежелани събития. Най-често наблюдаваните нежелани събития са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват коремна болка, сомнолентност, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперреактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира посредством перитонеална или хемо-диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

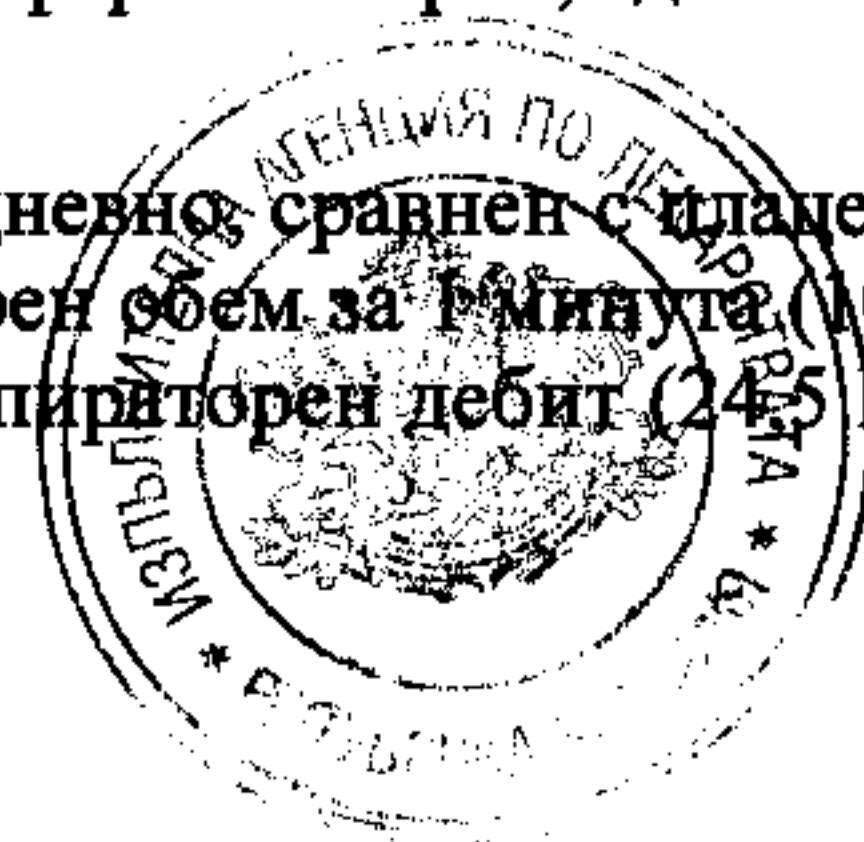
Фармакотерапевтична група: левкотриенови рецепторни антагонисти

АТС код: R03D C03

Цистениловите левкотриени (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни възпалителни ейкозаноиди, които се освобождават от различни клетки, включително мастоцитите и еозинофилни гранулоцити. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови (CysLT) рецептори. CysLT тип 1 ($CysLT_1$) рецепторът е разположен в дихателните пътища при човека (включително гладката мускулатура на дихателните пътища и макрофагите) и върху други про-инфламаторни клетки (включително еозинофили и някои типове миелоидни стволови клетки). Цистенил-левкотриените са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриените ефекти включват редица реакции като бронхоспазъм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили. При алергичен ринит CysLT се освобождава от назалната лигавица след контакт с алергена по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и са свързани със симптомите на алергичния ринит. Интраназална провокация с CysLT доказва повишаване на интраназалното съпротивление и симптоми на назална обструкция.

Монтелукаст е активна съставка, приложена перорално и се свързва с висок афинитет и селективност към $CysLT_1$ рецептора. В клинични изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията благодарение на инхалаторния LTD_4 в дози от 5 mg. В рамките на два часа след перорално приложение се наблюдава бронходилатация. Бронходилатиращия ефект, предизвикан от β -агонист беше адитивен спрямо този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията благодарение на антигенното активиране. Монтелукаст в сравнение с плацебо намалява броя на еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно изпитване лечението с монтелукаст води до значимо намаление на еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка) и в периферната кръв, докато подобрява контрола на астмата.

В изпитвания при възрастни, 10 mg монтелукаст веднъж дневно, сравнен с плацебо е доказал значително подобрене в сутрешния форсиран експираторен обем за 1 минута (10,4% спрямо 2,7% промяна от изходните стойности), AM върховия експираторен дебит (24,5 l/min спрямо



3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности) и значимо намаление в общата употреба на β -агонисти (-26,1% спрямо 4,6% промяна от изходните стойности). Подобриеното в съобщаваните от пациентите симптоми през деня и нощта е било значително по-добро от колкото при плацебо.

Изпитванията при възрастни са доказали способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните показатели за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон по отношение на FEO_1 : 5,43% срещу 1,04%; употреба на β -агонист: -8,70% срещу 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 микрограма два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст е демонстрирал по-бърз начален отговор, макар че за 12-седмично изпитване беклометазон осигурява по-добър среден терапевтичен ефект (% промяна от изходните показатели съответно за FEO_1 : 7,49% срещу 13,3%; употреба на β -агонисти: -28,28% срещу -43,89%). Все пак, сравнени с беклометазон, висок процент от пациентите третирани с монтелукаст достигат подобни клинични отговори (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене във FEO_1 от приблизително 11% или повече над изходните стойности, докато приблизително 42% от пациентите третирани с монтелукаст достигат същия отговор).

В 12-седмично плацебо-контролирано изпитване при пациенти на възраст между 2 и 5 години, монтелукаст 4 mg веднъж дневно е подобрил показателите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, независимо от съпътстващата терапия (инхалаторни / с небулизатор кортикостероиди или натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са били на друга контролна терапия. Монтелукаст е подобрил дневните симптоми (включително кашлица, хрипове, проблеми с дишането и ограничения на физическата активност) и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Освен това монтелукаст е намалил употребата на β -агонисти "при нужда" и приложението на кортикостероиди при влошаваща се астма в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст имат повече дни без астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Терапевтичният ефект е бил постигнат още с първата доза.

В 12-месечно плацебо-контролирано изпитване при пациенти на възраст между 2 и 5 години с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст веднъж дневно 4 mg значимо ($p \leq 0,001$) е редуцирал годишната честота на епизодите на екзацербация на астмата (ЕЕ), в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ спрямо 2,34 ЕЕ, съответно), [ЕЕ се определя като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи приложение на β -агонист, или кортикостероиди (перорални или инхалаторни), или хоспитализация за астма]. Процентът на редукция в годишната ЕЕ честота е бил 31,9% с 95% коефициент на доверителност от 16,9, 44,1.

В 8-седмично изпитване при пациенти на възраст между 6 и 14 години, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо значително подобрява респираторната функция (FEO_1 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; върхов експираторен дебит 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна от изходните стойности) и намаление употребата на β -агонист при необходимост (-11,7% спрямо +8,2% промяна от изходната).

В 12-седмично изпитване сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон по отношение контрол на астмата при пациенти на възраст между 6 и 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст не е бил по-лош от флутиказон в повишаването на процента на свободните от астма дни (САД). Осреднения над 12-месеца терапевтичен период, процентът на САД се е повишил от 61,6 на 84,0 в групата за монтелукаст и от 60,9 на 86,7 в групата с флутиказон. Разликата между двете групи в ЛС незначително повишава процентът на САД - 2,8 с 95% коефициент на доверителност от -4,7, -0,9. И монтелукаст, и флутиказон са подобрили вариабилните за контрола върху астмата, оценени след 12-месечен терапевтичен период.

- FEO_1 е нараснал от 1,83 l на 2,09 l в групата с монтелукаст и от 1,85 l на 2,14 l в групата с флутиказон. Междугруповата разликата по отношение на ЛС незначително увеличение във FEO_1 е била -0,02 l с 95% коефициент на доверителност от -0,06, 0,02. Предвиденото незначително нарастване от изходните стойности в % за FEO_1



беше 0,6% в групата за монтелукаст и 2,7% в групата, лекувана с флутиказон. Разликите за промени от изходните стойности в предвидени проценти за ФЕО1 са били -2,2% с 95% коефициент на доверителност на -3,6, -0,7.

- В проценти дните с употреба на β -агонист са намалели от 38,0 до 15,4 в групата с монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата с флутиказон. Разликата между групите по отношение на процентите на дните с β -агонист е била 2,7 с 95% коефициент на доверителност от 0,9, 4,5.
- Процентът на пациентите с астматичен пристъп (дефиниран като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непредвидено посещение при лекар, посещение на спешен център или хоспитализация) е бил 32,2 в групата на лечение с монтелукаст и 25,6 в групата на лечение с флутиказон. 95% коефициент на доверителност е еквивалентен на 1,38 (1,04, 1,84).
- Процентът на пациентите със системна употреба на кортикостероиди (главно перорални) по време на изпитвания период е бил 17,8% в групата с монтелукаст и 10,5% за групата на флутиказон. Разликата между групите е била 7,3% с 95% коефициент на доверителност на 2,9; 11,7.

В 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на ФЕО1 22,33% за групата с монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване в рамките на 5% от изходните стойности на ФЕО1 44,22 min спрямо 60,64 min) е било демонстрирано значимо понижение в бронхоконстрикцията при усилие. Този ефект е бил постоянен през целия период от 12 седмици на изпитването. Намалението на бронхоконстрикцията при усилие е било доказано също и в края на интервала с еднократна дневна доза.

При пациенти с аспиринова астма, получаващи успоредно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, в сравнение с плацебо е довело до значимо подобрене в контрола на астмата (ФЕО₁ 8,55% срещу -1,74% промяна от изходния и намаление в общата употреба на β -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна от изходния показател).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция: След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. За филмираните таблетки от 10 mg средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) се достига три часа (T_{max}) след приложението при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартното хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични изпитвания, при които филмираните таблетки от 10 mg са прилагани независимо от времето на хранене.

За таблетките за дъвчене от 5 mg C_{max} се достига за два часа след прилагането при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 73% и намалява до 63% от стандартната храна.

След приложение на таблетки за дъвчене от 4 mg на пациенти на възраст между 2 и 5 години, на гладно, C_{max} се постига 2 часа след приложение. Средното C_{max} е 66% по-високо докато средното C_{min} е по-ниско отколкото при възрастни, получаващи таблетки от 10 mg.

Разпределение: Монтелукаст се свързва повече от 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение при стационарно състояние (*steady-state*) достига 8-11 литра. Изпитванията, проведени при плъхове с радиомаркиран монтелукаст са показали минимално преминаване на кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркирания материал на 24-ия час след дозата са минимални и във всички други тъкани.

Биотрансформация: Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В изпитвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст при възрастни в стационарно състояние не могат да бъдат измерени.



In vitro изпитванията с човешки чернодробни микросоми са показали, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Въз основа на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми е установено, че терапевтичната плазмена концентрация на монтелукаст не инхибира цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминиране: При здрави възрастни хора, плазмения клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива в изпражненията на 5-я ден и <0,2% - в урината. Това, заедно с определената перорална бионаличност показва, че монтелукаст и метаболитите му се екскретират основно през жлъчката.

Специфични групи пациенти: Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или лека до умерено тежка чернодробна недостатъчност. Изпитвания при пациенти с бъбречна недостатъчност не са провеждани. Тъй като монтелукаст и метаболитите му се елиминират през жлъчните пътища, не се налага адаптиране на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни) се наблюдава понижение на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В изпитвания за токсичност провеждани при животни, са наблюдавани минимални биохимични промени в ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, преходни по своята характеристика. Проявите на токсичност при животните са били хиперсаливация, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Те са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите ефекти са се появили при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). При изпитванията при животни монтелукаст не е повлиял фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, по-висока от клинична системна експозиция повече от 24-пъти. В едно проучване на женския фертилитет при плъхове, с доза 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти над системната клинична експозиция) е било отбелязано леко намаление на телесното тегло на малките. В изпитване при зайци е била установена по-висока честота на незавършена осификация в сравнение с контролните животни, при системна експозиция над 24-пъти по-висока от клиничната. При плъхове не са наблюдавани аномалии. Установено е, че монтелукаст преминава плацентарната бариера и се екскретира в кърмата на животните.

При еднократно перорално приемане на дози до 5 000 mg/kg/ от мишки и плъхове (15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове), в изпитване за максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната човешка дневна доза за възрастни (базирайки се на телесно тегло за възрастни пациенти 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен за мишки за UVA, UVB и лъчите от видимия спектър в дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително 200 пъти над основната системна експозиция).

Монтелукаст не е мутагенен, нито туморогенен при *in vivo* и *in vitro* тестове, проведени при гризачи.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)

Натриев лаурилсулфат

Хидроксипропил целулоза

Железен оксид червен (E172)

Аромат на череши PHS-143671

Малтодекстри (царевичен) и модифицирано нишесте E1450

Аспартам (E951)

Натриев нишестен гликолат (царевичен), тип А

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

24 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °С. Съхранявайте блистера в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Данни за опаковката

Алуминиево – алуминиеви блистери

Предлагат се в опаковки от 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90,98 или 100 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД

ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1

1124 София

България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2008

