

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

SINGULAIR® 4 mg granules

СИНГУЛАР 4mg гранули

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяко саше от 4 mg перорални гранули съдържа 4.2 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е моларен еквивалент на 4.0 mg монтелукаст.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Гранули

Бели гранули

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

SINGULAIR е показан като допълнителна терапия при лечението на онези пациенти навъзраст от 6 месеца до 5 години с лека до умерена персистираща астма, които са недостатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите бета - агонисти "при нужда" осигуряват незадоволителен клиничен контрол върху астмата.

SINGULAIR може да бъде и алтернативно лечение на това с инхалаторните кортикостероиди в ниски дози за пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма без скорошна анамнеза за тежки асматични пристъпи, налагащи употреба на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж.точка 4.2).

SINGULAIR е показан също при профилактика на астма при пациенти на 2 годишна възраст и по-големи, при която преобладаващ компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазъм.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Този лекарствен продукт се дава под родителски контрол. Дозировката при педиатрични пациенти от 6 месеца до 5 годишна възраст с астма е едно саше от 4 mg перорални гранули веднъж дневно, прието вечер. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. Данните от клиничните проучвания за ефикасността при педиатрични пациенти от 6 месеца до 2 години с персистираща астма са ограничени. Пациентите трябва да бъдат оценени за подобрене след 2 до 4 седмици лечение с монтелукаст натрий. Лечението трябва да се прекрати, ако не се наблюдава подобрене. SINGULAIR 4mg гранули не се препоръчва под 6 месечна възраст.

**Прием на пероралните гранули:**

SINGULAIR перорални гранули могат да се прилагат директно върху езика или в хотата, или като се поръсят върху лъжичка, пълна със студена или със стайна температура вода (напр. ябълкова каша, сладолед, моркови или ориз). Сашето не бива да се отваря, докато няма

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4972, 22.05.09
Одобрено:	35/ 17.04.09



готовност да се употреби. След отваряне на сашето, цялата доза SINGULAIR перорални гранули трябва да се даде незабавно (в рамките на 15 минути). Ако са размесени с храна, SINGULAIR пероралните гранули не бива да се оставят за употреба по-късно. SINGULAIR пероралните гранули не са предназначени да се разтварят в течности, за да се приемат. Течности обаче могат да се дават веднага след приложението. SINGULAIR гранули могат да се прилагат независимо от времето на хранене.

*Общи препоръки:* Терапевтичният ефект на SINGULAIR върху параметрите за контрол на астмата се проявява в рамките на 1 ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат приема на SINGULAIR, дори ако симптомите на астмата са под контрол, както и в периодите на влошаване на астмата.

Не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

*SINGULAIR като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека, постоянна астма:*

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при деца с лека персистираща астма трябва да се вземе предвид при пациенти, които нямат скорошна анамнеза за тежки пристъпи на астма, изискващи употребата 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 функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), нуждата от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на системата стъпка по стъпка за лечение на астма, трябва да бъде оценено. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

*SINGULAIR като профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които преобладаващият компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазм.*

При пациенти на възраст от 2 до 5 години, предизвиканият от физическо усилие бронхоспазм 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 SINGULAIR във връзка с друго лечение на астма.*

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

Налични са 10mg филмирани таблетки за деца на 15 и повече години.

Налични са 5mg таблетки за дъвчене за деца от 6 до 14 годишна възраст.

Налични са 4mg таблетки за дъвчене като алтернативна форма за деца от 2 до 5 годишна възраст.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество и някои от помощните вещества.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Диагнозата персистираща астма при много малки деца (6 месеца – 2 години) трябва да бъде поставена от педиатър или пулмолог.

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  $\beta$ -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако те имат нужда от повече инхалации бързодействащ  $\beta$ -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или перорални кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че пероралните кортикостероиди могат да се намалят, когато се взимат 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. 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 изключен, нито доказан. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето, и/или невропатия при техните пациенти. При пациенти, при които се развият тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и техните лечебни схеми преразгледани.

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

SINGULAIR 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 фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация-време (AUC) за монтелукаст намалява приблизително 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP3A4, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

*In vitro* проучвания са показали, че монтелукаст е инхибитор на CYP2C8. Но, данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарства, 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).

#### 4.6 Бременност и кърмене

##### Употреба по време на бременност

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



Ограничени данни от наличната база данни относно бременност не предполага непредвидена връзка между SINGULAIR и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са били съобщавани рядко в световния постмаркетингов опит.

SINGULAIR може да бъде използван по време на бременността само ако е несъмнено наложително.

#### Употреба по време на кърмене

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

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

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

Не се очкава монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобил или да работят с машини. Въпреки това, много редки случаи, единици са съобщавали за сънливост или замайване.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания както следва:

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

Следните лекарство-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитвания често (> 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 пациенти 15 и повече годишни (две 12-седмични изпитвания; n=17)	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)	Педиатрични пациенти 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	Болка в корема		Болка в корема	Диария
Нарушения на кожата и подкожната				Екзематозен дерматит, обрив



тъкан				
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 12 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. Профилът на безопасност при деца на възраст от 6 месеца до 2 години не се е променил при лечение до 3 месеца.

Следните нежелани реакции са докладвани през пост-маркетинговия период:

**Нарушения на кръвта и лимфната система:** повишена склонност към кървене

**Нарушения на имунната система:** свръхчувствителност включващи анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб

**Психични нарушения:** нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, безсъние, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, неспокойство възбуда, включително агресивно поведение, тремор), ~~тревожност~~, депресия, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство) в много редки случаи.

**Нарушения на нервната система:** замаяност, сънливост, парестезия / хипоестезия, гърчове

**Сърдечни нарушения:** палпитации

**Стомашно-чревни нарушения:** диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане

**Хепато-билиарни нарушения:** повишени нива на серумните трансaminaзи (АЛАТ, АСАТ), холестатичен хепатит

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:** ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, пруритус, обрив;еритема нодозум

**Нарушения на мускулно-скелетната система и подкожната тъкан:** артралгия, миалгия, включително мускулни крампи

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:** астения/умора, неразположение, оток  
Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss по време на лечението с монтелукаст при пациенти с астма. (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на SINGULAIR. При проучвания за хронична астма, SINGULAIR 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 клиничните проучвания със SINGULAIR. Те включват доклади при 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 SINGULAIR и са включвали коремна болка, сомнолентност, 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 ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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 еозинофилно въвличане.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT1 рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран  $LTD_4$  при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от  $\beta$ -агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенна заплаха. Монтелукаст, в сравнен 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 хрчката). 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.

В изпитвания при възрастни, монтелукаст, 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрене в сутрешния ФЕО1 (10,4 % спрямо 2,7 % промяна спрямо изходните стойности), АМ 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). Подобренето на докладвания брой от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Изпитвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО1: 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 beclomethasone, респективно за ФЕО1: 7,49 % спрямо 13,3 %; употреба на  $\beta$ -агонист: -28,28 % спрямо -43,89 %). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с беклометазон постигат подобен клиничен отговор (напр. 50 % от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене на ФЕО1 от приблизително 11 % или повече от изходните докато приблизително 42 % от пациентите лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

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 (ФЕО1 8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; АМ PEFR 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-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 to 14 годишна възраст с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон при увеличение на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първичен краен показател. Средно за 12-месечния период на лечение процента RFDs на астмата се увеличават от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи 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. И монтелукаст и флутиказон също подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани през през 12 месечния период на лечение: ФЕО1 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 LS средно увеличение на ФЕО1 е -0,02 L с 95 % CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е 0,6 % в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7 % в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS промяна спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е значителна: - 2,2 % с 95 % CI от -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 средни LS за процента дни, в които се употребява  $\beta$ -агонист е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9, 4,5. Процентът пациенти с астматични пристъпи (астматичния пристъп се определя като период на влошаване на астмата, които 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 отношението (95 % CI) е значителна: равна на 1,38 (1,04, 1,84). Процентът пациенти 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 средни LS е значителна: 7,3 % с 95%CI от 2,9; 11,7.

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 кромогликат), 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 бета-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 екзаберации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ( $p \leq 0.001$ ) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзаберация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), [ЕЕ дефинирано като  $\geq 3$  последователни с дневни симптоми, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалационни) или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишното ниво на ЕЕ е 31,9 %, с 95 % CI на 16,9, 44,1.

При педиатрични пациенти от 6 месеца до 2 години ефикасността на монтелукаст се подкрепя чрез екстраполация на демонстрираната ефикасност при пациенти с астма на 2 години и по-големи и на базата на подобни фармакокинетични данни, както и на допускането, че протичането на заболяването, патофизиологията и ефекта на лекарствения продукт са значително подобни сред тези популации.

Значително намаление на индуцираната от усилие бронхоконстрикция (ЕІВ) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижаване на ФЕО1 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40 % за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5% от изходните стойности ФЕО1 44,22 минути спрямо у 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на ЕІВ също е демонстрирано в



краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на  $\text{ФЕО}_1$  18,27 % спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходното  $\text{ФЕО}_1$  17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете изпитвания е демонстриран в края на едnodневен дозиращ интервал.

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 ( $\text{ФЕО}_1$  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 орално приложение монтелукаст се абсорбира бързо и почти напълно. Средната пикова плазмена концентрация ( $C_{\text{max}}$ ) за филм-таблетките от 10mg, се достига 3 часа ( $T_{\text{max}}$ ) след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64 %. Оралната бионаличност и  $C_{\text{max}}$  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,  $C_{\text{max}}$  се достига 2 часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73 % и се намалява до 63% при стандартно хранене. С таблетките за дъвчене от 4 mg,  $C_{\text{max}}$  се достига 2 часа след приложението при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст на гладно. Средната  $C_{\text{max}}$  е 66% по-висока докато средната  $C_{\text{min}}$  е по-ниска при възрастни получавали 10mg таблетки.

4mg под формата на гранули са биоеквивалентни на 4mg таблетки за дъвчене, когато се прилагат при възрастни на гладно. При педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години  $C_{\text{max}}$  се достига 2 часа след приложението на 4mg под формата на гранули.  $C_{\text{max}}$  е почти 2-пъти по голямо, отколкото при възрастни приемащи 10mg таблетка. Съвместното приложение на ябълкова каша или стандартно хранене с храна с високо съдържание на мазнини заедно с 4mg под формата на гранули няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на монтелукаст както е установено от AUC (1225.7 спрямо 1223.1 ng на час/ml съответно със или без ябълкова каша, и 1191.8 спрямо 1148.5 ng на час/ml съответно със или без стандартно хранене с храна с високо съдържание на мазнини.

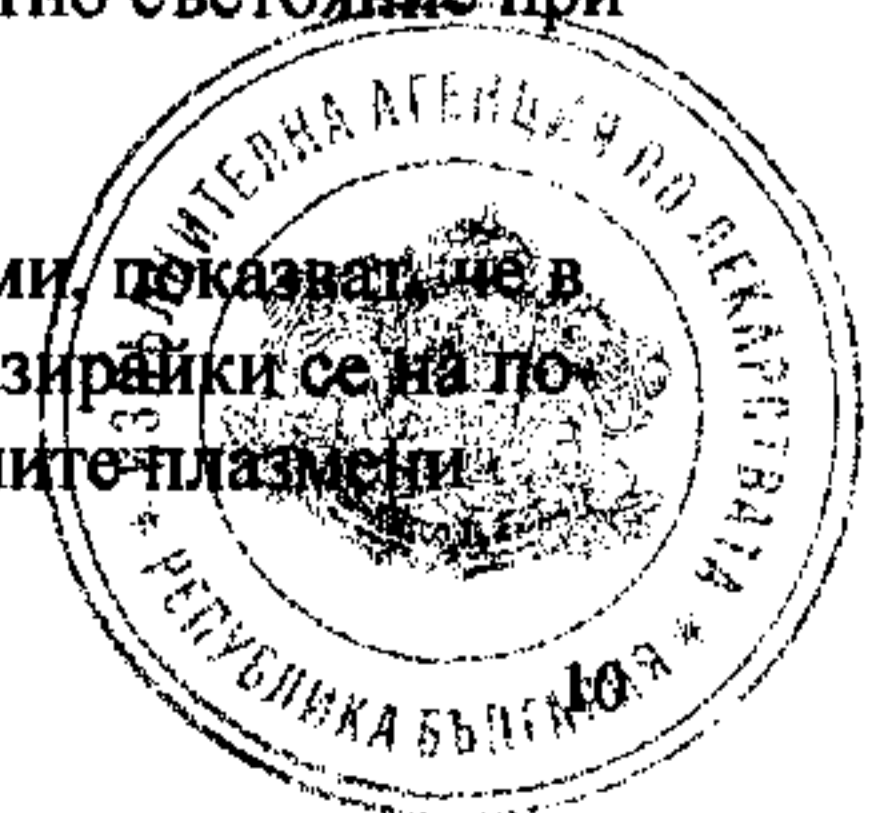
### Разпределение

Монтелукаст е свързан повече от 99 % с плазмените протеини. Обема на разпределение на монтелукаст при равновестно състояние е средно до 8 - 11 литра. Изследвания при плъхове с радиомаркиран 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, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст в терапевтични дози, са неизмерими в равновестно състояние при възрастни и деца.

In vitro изследвания, при които са използвани човешки чернодробни микрозомни, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2B6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни in vitro резултати в човешки чернодробни микрозомни, 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 орална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси до 5 дни и < 0.2% - в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст орална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

### Характерни особености при пациенти

Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в напреднала възраст, или 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 клинични данни за фармакокинетиката при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh score > 9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-пъти над препоръчителната доза при възрастни) се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителна доза от 10mg 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 триглицеридите, 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 наблюдавано по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролни животни при излагане 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 прием на монтелукаст натрий в дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове, (15,000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и 30,000 mg/m<sup>2</sup> съответно при плъхове) максимално изпитана доза. Тази доза отговаря на 25 000 пъти препоръчителната човешка дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за УВА, УВБ 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 тестванията, нито туморогенен при гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Манитол



Хипромелоза (Е 463)  
Магнезиев стеарат

**6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3 Срок на годност**

3 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранява в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина и влага.

**6.5 Данни за опаковката**

Опаковани в полиетиленови/алуминиеви/полиестерни сашета в:  
Кутии от 7, 20, 28 и 30 сашета.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

МЕРК ШАРП И ДОУМ БЪЛГАРИЯ ЕООД  
Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, източно крило, сектори Б1 и Б2, ет. 1  
София 1407  
България

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

20030631/07.10.2003

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

07.10.2003

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври 2008

