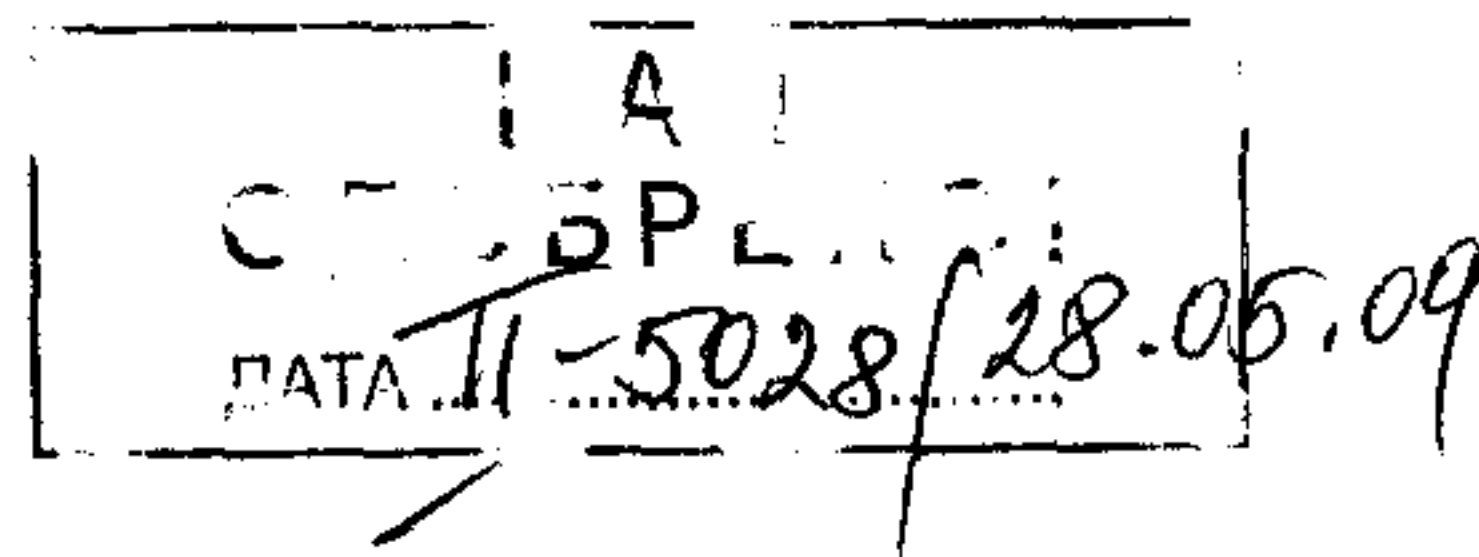


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Астмир 5 mg таблетки за дъвчене
Astmir 5 mg chewable tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка за дъвчене съдържа 5 mg монтелукаст (като монтелукаст натрий) (montelukast).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене
Бели, двойноизпъкнали таблетки със знак "V" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Astmir е показан при лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти с лека до умерена персистираща астма, при които не е постигнат достатъчен контрол с инхалаторни кортикостероиди и при които кратко действащите бета-агонисти "при необходимост" не осигуряват достатъчен контрол на астмата.

Astmir 5 mg също може да се прилага като алтернативно лечение на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди за пациенти с лека персистираща астма, които наскоро не са имали тежки астматични пристъпи, за които да е била необходима употребата на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да приемат инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Astmir също е показан при профилактика на астма, при която преобладаващия компонент е бронхиален спазъм при физическо натоварване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

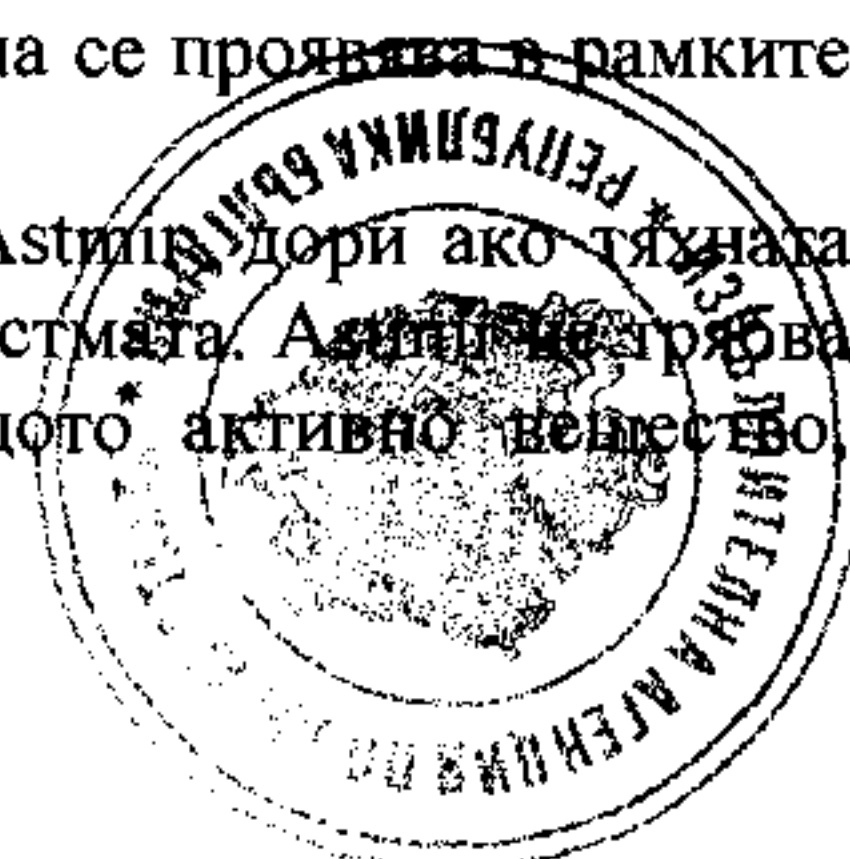
Дозировката при педиатрични пациенти на възраст между 6-14-години е една таблетка за дъвчене от 5 mg дневно, приета вечер. Ако се приема в близост до хранене, Astmir трябва да се взема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. Безопасността и ефикасността на 5 mg таблетки за дъвчене не е установена при педиатрични пациенти под 2-годишна възраст.

Astmir може да се приема със или без храна.

Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Astmir върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължават да приемат Astmir дори ако тяхната астма е под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата. Astmir трябва да се използва едновременно с други продукти, съдържащи същото активно вещество, монтелукаст.



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

Astmir като алтернативен избор на лечение на ниско дозирани инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща 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 настояща анамнеза за сериозни 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), 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 бъдат оценявани за контрола на тяхната астма.

Терапия с Astmir във връзка с други лечения за астма:

Когато лечението с Astmir се използва като допълваща терапия към инхалаторни кортикостероиди, Astmir не трябва рязко да замества инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Предлагат се 5 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти от 6 до 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 пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение своето обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни β -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързодействащ β -агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, 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, изявяваща се понякога с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss – състояние, което се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на перорална терапия с кортикостероиди. Вероятно е левкотриеновият рецепторен антагонист да е свързан с възникването на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения



от страна на сърцето, и/или невропатия при пациентите. При пациенти, с появата на тези симптоми трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат техните лечебни схеми.

По време на лечение с монтелукаст са наблюдавани промени в настроението, суицидни мисли и поведение, включително самоубийство.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта на пациентите с аспири-чувствителна астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Данни от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарствени продукти които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя метаболизма на лекарствени продукти, метаболизираци се от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон и 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 при бременност не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (например дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в условия на пост-маркетингов опит по света.

Astmir може да бъде използван по време на бременност, само ако е несъмнено наложително.

Употреба по време на кърмене

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

Astmir 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 очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобили или да работят с машини.

Въпреки това, отделни индивиди са съобщавали за сънливост или замайване.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания, както следва:

- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години и
- 4 mg таблетки за дъвчене при приблизително 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години.

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

Класификация според органна система	Педиатрични пациенти от 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201), (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти от 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461), (едно 48-седмично проучване; n=278)
Стомашно-чревни нарушения		болка в корема
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		жажда
Нарушения на нервната система	главоболие	

При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 12 месеца за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, профилът на безопасност не се променя.

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

Следните нежелани реакции са съобщавани при пост-маркетинговата употреба много рядко ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Сърдечни нарушения: палпитации

Нарушения на нервната система: замаяност, необичайни сънища, кошмари, халюцинации, сънливост, безсъние, парестезия, хипоестезия, раздразнителност, възбуда, агресивно поведение, безпокойство, припадъци

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан : артралгия, миалгия, мускулни крампи

Нарушения на кръвта и лимфната система: повишена склонност към кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения, умора, неразположения, оток

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



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, сърбеж, обрив

Хепато-билиарни нарушения: увеличени нива на серумните трансаминази (АЛТ, АСАТ), холестатичен хепатит

Психични нарушения: депресия, суицидни мисли и поведение (включително самоубийство)

Много редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) случаи на синдрома на Churg-Status (CSS) са съобщавани по време на лечение с монтелукаст при астматични пациенти (вж. точка 4.4).

4.9 Предозиране

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

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични изпитвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечна възраст). Клиничните и лабораторни наблюдавани находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца.

В повечето от докладите за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват болка в корема, безсъние, жажда, главоболие, повръщане, психомоторна хиперактивност.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на левкотриеновия рецептор.

АТС код: R03D C03

Цистенил-левкотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил-левкотриенови (CysLT) рецептори. Тип-1 CysLT (CysLT₁) рецепторът се намира във въздухоносните пътища на човека (включително гладкомускулни клетки и макрофаги) и други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки). Цистенил-левкотриените (CysLT) са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриени ефекти включват бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При алергичния ринит, цистенил-левкотриените (CysLT) се освобождават от носната лигавица след излагане на алерген, по време както на ранно-фазовите, така и на късно-фазовите реакции и са свързани със симптоми на алергичния ринит. Демонстрирано е увеличено съпротивление на носните пътища и симптомите на носна обструкция при интраназална провокация с цистенил-левкотриени.

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 LTD₄ при дози по-ниски от 5 mg.

Бронходилатацията се наблюдава в рамките на два часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β-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, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, 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.

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

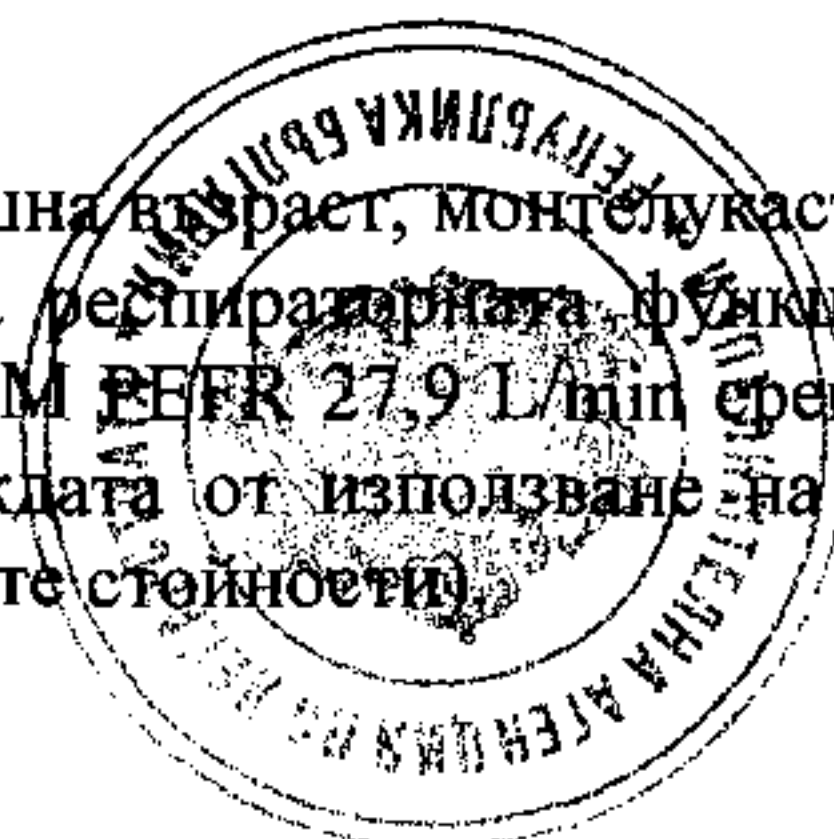
Проучвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО1 : 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β -агонист: -8,70% спрямо 2,64%). В сравнение с инхалационен беклометазон (200 μ g два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу беклометазон, респективно за ФЕО1 : 7,49% спрямо 13,3%; употреба β -агонист: -28,28% спрямо -43,89%). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с монтелукаст постигат подобен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрение на ФЕО1 от приблизително 11% или повече от изходните, докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

В 12-месечно, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно подобрява параметрите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, независимо от използването на придружаваща терапия (инхалационни/небулизирани кортикостероиди или инхалационен/небулизиран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия.

Монтелукаст подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява нуждата от използване на β -агонисти "при нужда" и от животоспасяващи кортикостероиди при влошаване на астмата, 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 проучване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ($p \leq 0,001$) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзацербация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), ЕЕ дефинирано като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи употреба на β -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 от 16,9, 44,1.

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО1 8,71% срещу 4,16% промяна спрямо изходните стойности; АМ PEFR 27,9 L/min срещу 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на β -агонисти "при нужда" (-11,7% срещу +8,2% промяна спрямо изходните стойности).



В 12-месечно проучване сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти от 6 до 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). Средно за 12-месечния период на лечение процентът на 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 -2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9. Както монтелукаст така и флутиказон подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани 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 до 2,14 L в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средното LS 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 стойности за промяна спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е -2,2% с 95% CI от -3,6, -0,7.
- Процентът дни, в които се употребява β -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 β -агонист е 2,7 с 95% CI от 0,9, 4,5.
- Процентът на пациенти 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 равна на 1,38 (1,04, 1,84).
- Процентът на пациентите използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на проучването е 17,8% в групата на монтелукаст и 10,5% в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средните LS стойности е 7,3% с 95% CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (EIB) е демонстрирана при 12-седмично проучване 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 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIB също е демонстрирано в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст (максимално понижаване на ФЕО1 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво около 5% от изходното ФЕО1 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете проучвания 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 до значително подобрение в контрола на астмата (ФЕО1 8,55% срещу -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижаване в общата употреба на β -агонисти -27,78% срещу 2,09% промяна спрямо изходните стойности).

5.2 Фармакокинетични свойства

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

С таблетките за дъвчене от 5 mg C_{max} се достига два часа след приложение при възрастни на гладно. Средната перорална бионаличност е 73% и се намалява до 63% при стандартно хранене.

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

Разпределение: Монтелукаст се свързва с повече от 99% от плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Проучвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиоактивно белязан материал 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

Биотрансформация: Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст са неизмерими при равновесно състояние при възрастни и деца.

In vitro проучвания, при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

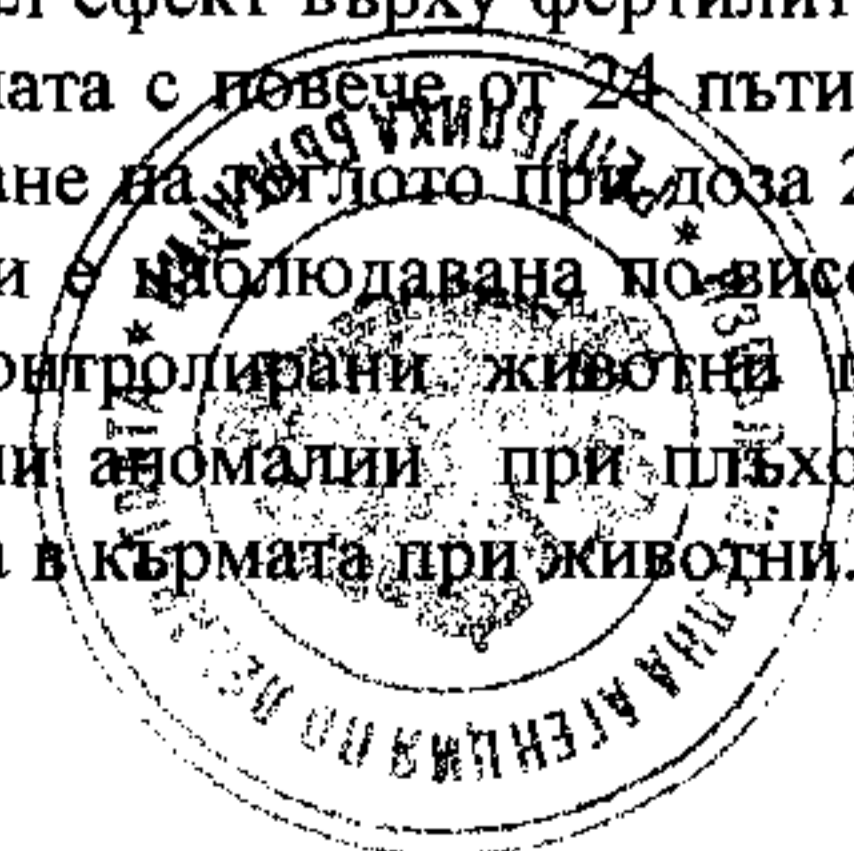
Елиминиране: При здрави възрастни плазменният клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиоактивно белязан монтелукаст, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси с давност 5 дни и <0,2% в урината. Този факт заедно с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират почти изключително от жлъчката.

Характерни особености на пациента: Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в старческа възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания при 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 на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh скор >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 веднъж дневно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са наблюдавани минимални промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са преходни. Проявите на токсичност при животни са увеличаване на отделянето на слюнка, 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 наблюдавано леко намаляване на раждателната способност 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 съответни контролирани животни при приложение на доза >24 пъти над клиничната. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретират 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/m² и 30 000 mg/m² при мишки и плъхове, респективно) максимално изпитана доза. Тази доза е еквивалента на 25 000 пъти препоръчаната дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

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 мутагенен в *in vitro* и *in vivo* изпитванията, нито туморогенен при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E424)

Целулоза, микрокристална

Хидроксипропилцелулоза

Кроскармелоза натрий

Натурално-идентичен аромат на праскова (съдържа: малтодекстрин, Арабска гума Е 414, 1,2-пропиленгликол Е 1520 и ароматни вещества, идентични с натуралния вкус на праскова)

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

1 година

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

Опаковани в ОРА/алуминий/PVC/алуминиеви блистери в опаковки от 28, 30 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

Temapharm Sp. z o.o.
Ul. Żwirki i Wigury 81
02-091 Варшава

8. НОМЕРА(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

