

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINGULAIR 4mg chewable tablets

СИНГУЛАР 4 mg таблетки за дъвчене.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	4973, 22.05.09
Одобрено:	35/14.04.09

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа 4.2 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е моларния еквивалент на 4.0 mg свободна киселина.
Помощни вещества: аспартам 1.2 mg в таблетка.

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

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Розова, двойно изпъкнала елипсоидна таблетка с надпис 'Singulair' от една страна и 'MSD 711' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

SINGULAIR е показан като допълнителна терапия при лечението на онези пациенти от 2 до 5 годишна възраст 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 на астмата.

SINGULAIR може да бъде и алтернативно лечение на инхалаторните кортикостероиди в ниски дози за пациенти на възраст от 2 до 5 години 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. (вж.точка 4.2)

SINGULAIR е показан и при профилактика на астма при пациенти на 2-годишна възраст или по-големи, при които преобладаващият компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт се дава на деца под родителски контрол. За деца, които имат проблеми с приема на дъвчаща таблетка, подходяща е гранулирана форма (вж. КХП SINGULAIR 4 mg гранули). Дозировката при педиатрични пациенти на 2-5 годишна възраст е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приета вечер. Ако се приема в близост до хранене, SINGULAIR трябва да се взима 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката при тази възрастова група. SINGULAIR 4 mg дъвчащи таблетки не се препоръчва под 2 годишна възраст.



Общи препоръки

Терапевтичният ефект на SINGULAIR върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат да приемат SINGULAIR, дори и ако 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 тежка чернодробна недостатъчност. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

SINGULAIR 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 инхалаторни кортикостероиди в ниска доза при деца с лека персистираща астма трябва да се вземе предвид при пациенти, които нямат скорошна анамнеза за 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 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 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 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).

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

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

Предлагат се 4 mg гранули за педиатрични пациенти от 6-месечна до 5-годишна възраст.

4.3 Противопоказания

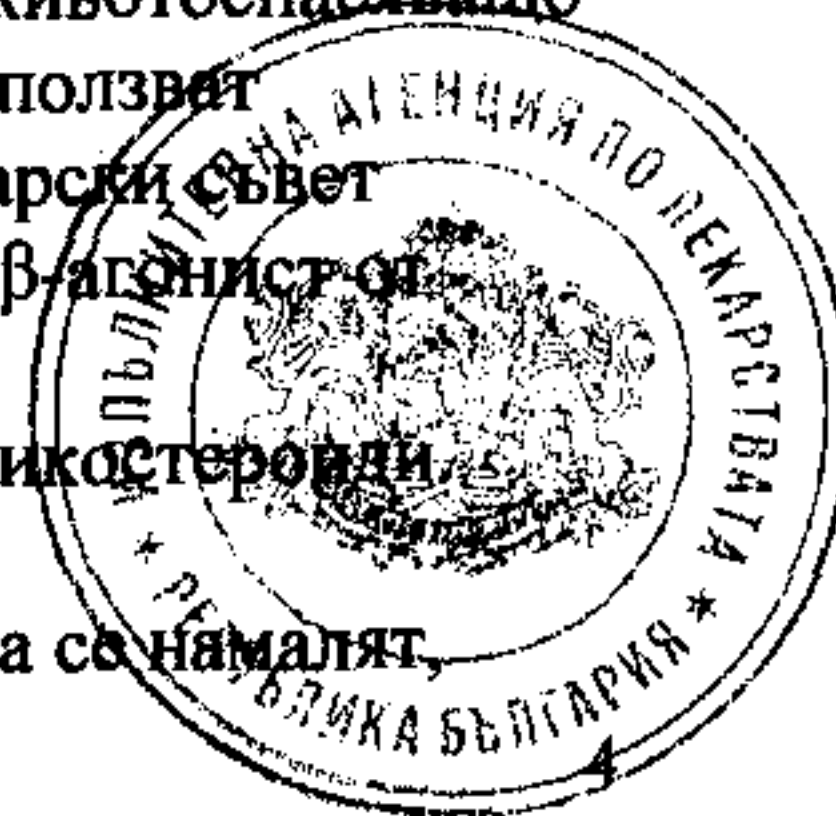
Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

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 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 замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да демонстрират, че пероралните кортикостероиди могат да се намалят,



когато се вземат едновременно с монтелукаст.

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

SINGULAIR съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Пациенти с фенилкетонурия трябва да имат предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество, еквивалентно на 0.674 mg фенилаланин за доза.

4.5 Взаимодействия 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 фармакокинетиките 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 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 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).

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 причинна връзка между SINGULAIR и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са съобщавани рядко в условия на пост-маркетингов опит по света.

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 3.3). 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 очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите да шофират автомобил или да работят с 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 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

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=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 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.

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), 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 трансминази (АЛТ, 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 клинични проучвания със SINGULAIR Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000mg (приблизително 61mg/kg при дете на 42-месечна възраст). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са били съвместими с профила на безопасност при възрастни и деца.

Не е имало нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и са включвали коремна болка, 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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.

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 2 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 бронхоконстрикция, дължаща се на антигенна заплаха. Монтелукаст, 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 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 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) 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). Подобриеното на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

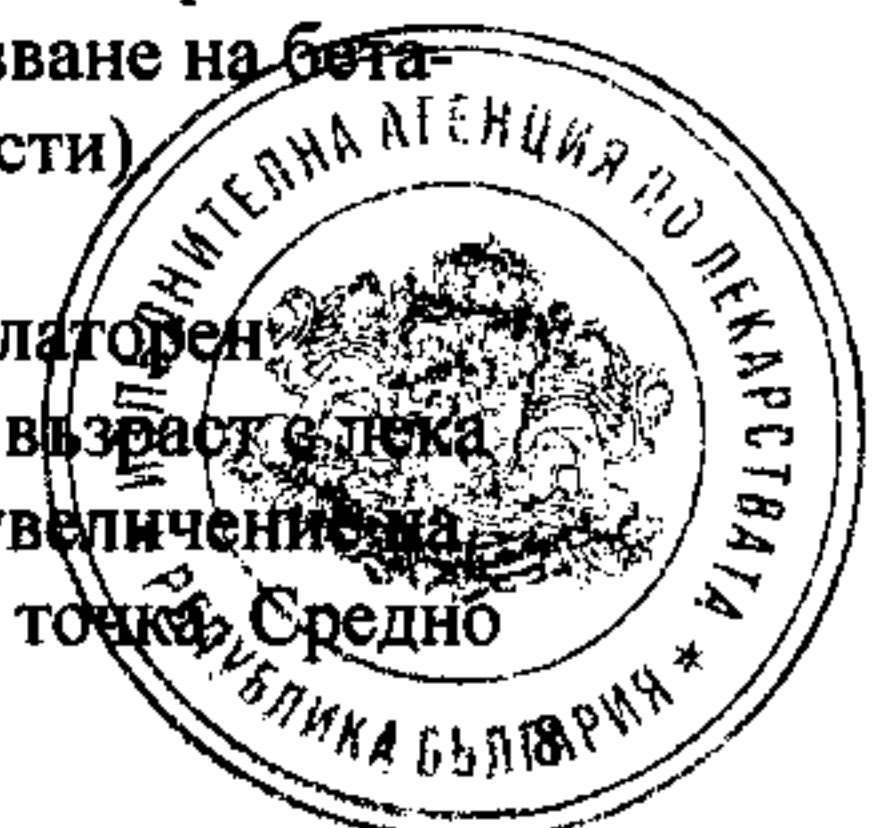
Изпитвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО₁: 5,43 % спрямо 1,04 %; употреба на β -агонист: -8,70 % спрямо 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 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 ФЕО₁ 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 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 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 се дефинира като ≥ 3 последователни дни с дневни симптоми, изискващи употреба на β -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 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; AM 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 инхалационен 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 увеличаване на 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 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. 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 на 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 значителна: -2,2 % с 95 % CI -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 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 fluticasone; 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 (EIV) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение 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 EIV също е демонстрирано в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение 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 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 подобрение в контрола на астмата (ФЕО₁ 8,55 % спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на β -агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След орално приложение montelukast се абсорбира бързо и почти напълно. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филм-таблетките от 10mg, се достига 3 часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната орална бионаличност е 64 %. Оралната бионаличност и C_{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_{max} се достига 2 часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73 % и се намалява до 63% при стандартно хранене.



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

Разпределение

Монтелукаст се свързва повече от 99 % с плазмените протеини. Steady-state обема на разпределение на монтелукаст достига средно до 8 - 11 литра. Изследвания при плъхове с радиоактивно белязан монтелукаст, показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 час след дозата са минимални във всички други тъкани.

Биотрансформация

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. При проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст не са измерими в –равновесно състояние при възрастни и деца.

In vitro изследвания, при които са използвани човешки чернодробни микрозоми, 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 микрозоми, 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 една перорална доза на радиомаркиран monteluklast, 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.

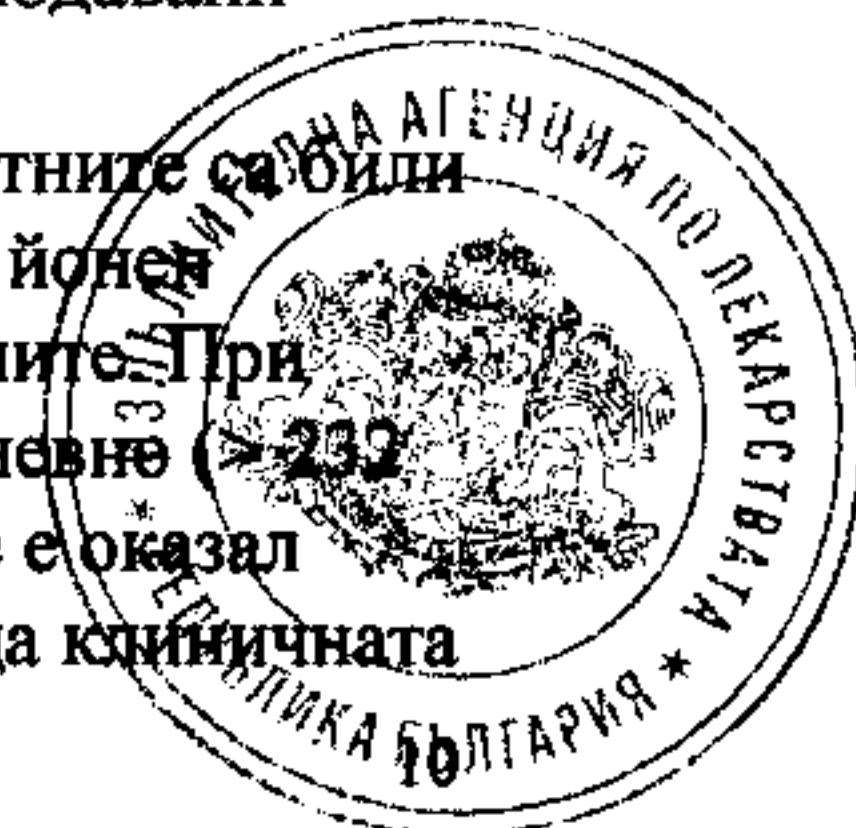
Характерни особености при пациентите

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 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 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, глюкозата, фосфора 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 (> 233 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 съответни 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/m² при мишки и 30,000 mg/m² 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 50 kg)

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за УВЛ 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
Микрокристална целулоза
Хипромелоза (Е 463)
Червен железен оксид (Е 172)
Кроскармелоза натрий
Аромат на череша
Аспартам (Е 951)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Опаковани в полиамид/PVC/ алуминиеви блистери в опаковки от:
Блистери в опаковка от 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 и 200 таблетки.
Блистери (дозови единици), в опаковка от: 49, 50 и 56 таблетки.
Не всички видове могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне /и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,
София, България
Тел.: +359 2 819 3740; Факс: +359 2 819 3719

8. НОМЕР(А) В РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010585

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

Дата на първо разрешение: 14/06/2001
Дата на последно подновяване: 23/10/2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Октомври 2008

