

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Лукарацио 4 mg таблетки за дъвчене
Lucaratio 4 mg chewable tablets
Монтелукаст/Montelukast

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № <u>20100310</u>
Разрешение № <u>П-9569/04.05.2010</u>
Одобрение № <u>1</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).
Помощни вещества: Аспартам (E 951) 0.24 mg на таблетка.
За пълния списък на помощните вещества, вж. раздел 6.1 лекарствена форма.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за дъвчене

Розови, овални, необвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лукарацио от 4 mg се прилагат за лечение на астма като допълнителна терапия при деца от 2 до 5 годишна възраст със слабо до умерено проявена астма, чието състояние е недостатъчно добре контролирано с инхалаторни кортикостероиди и при които е доказано, че приложението "при нужда" на бързодействащи β -агонисти осигурява недостатъчен клиничен контрол на астмата.

Лукарацио може да се използват и като алтернативна терапия на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди при деца от 2 до 5 годишна възраст със слабо проявена астма, които скоро не са имали сериозни астматични пристъпи, налагащи приложение на перорални кортикостероиди и които са показали, че не могат да ползват инхалаторни кортикостероиди (Вж. точка 4.2).

Лукарацио също така има показания за профилактика на астма от двегодишна възраст и нагоре, при която преобладаващият компонент е бронхоспазъм, индуциран от физическо натоварване.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт се дава на деца под родителски контрол. Дозировката за 2-5 годишни деца е една 4 mg таблетка за дъвчене дневно, която се приема вечер. При прием, свързан с времето за хранене, монтелукаст трябва да се взема 1 час преди или 2 часа след хранене. При тази възрастова група не е необходима корекция на дозировката.

Лукарацио 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчват за деца под двегодишна възраст.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Лукарацио върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат да приемат Лукарацио дори ако заболяването им е под контрол, както и през периодите на влошаване на астмата.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или такива с леко до умерено нарушение на черния дроб. Няма данни за пациенти със сериозни увреждания на черния дроб. Дозата е една и съща за пациенти от двата пола.

Монтелукаст като алтернативна терапия на нискодозови инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека персистираща астма

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на нискодозови инхалаторни кортикостероиди при деца с лека, персистираща астма трябва да се използва само за пациенти които не са имали наскоро сериозни астматични пристъпи, изискващи перорална употреба на кортикостероиди и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. т. 4.1). Лекарта 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 белодробна функция между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), трябва да се прецени нуждата от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на системата стъпка по стъпка за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

Лукарацио като профилактика на астма за пациенти от 2 до 5 годишна възраст, при които преобладаващ компонент е бронхоспазъм, предизвикан от усилие

При пациенти на възраст от 2 до 5 години бронхоспазмът, предизвикан от усилие може да е преобладаващ израз на персистираща астма, която изисква лечение с инхалаторни кортикостероиди. При тези пациенти трябва да се направи оценка след 2 до 4 седмици след лечението с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен резултат, трябва да се помисли за допълнително или различно лечение.

Лечение с Лукарацио във връзка с друго лечение на астма.

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

Други налични концентрации/фармацевтични форми:

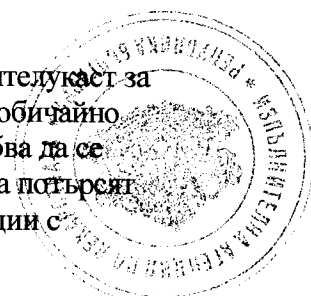
5 mg таблетки за дъвчене за деца и младежи от 6 до 14 годишна възраст.

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 се съветват никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение своето обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни β -агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарска помощ 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 взимат 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 пероралната 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, а техните терапевтични схеми – да се преразгледат.

Лукарацио съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде опасен за пациенти с фенилкетонурия. Всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество, еквивалентно на 0,135 mg фенилаланин за доза.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени форми 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 проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на *монтелукаст* не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/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 продуктът се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro проучванията показват, че *монтелукаст* е силен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данни от клинични проучвания 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 CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че *монтелукаст* променя метаболизма на лекарствени продукти, които се метаболизират от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

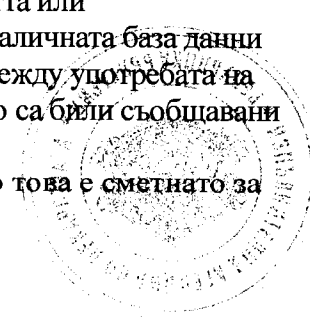
4.6. Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучвания с животни не показват вредни ефекти върху бременността или ембрионалното/феталното развитие. Ограничената информация от наличната база данни относно бременността не предполага причинно-следствена връзка между употребата на *монтелукаст* и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са били съобщавани рядко в световния постмаркетингов опит.

Лукарацио може да се използва по време на бременност само ако това е сметнато за абсолютно наложително.

Употреба по време на кърмене



Проучвания при плъхове, показват, че *монтелукаст* се екскретира в млякото (виж точка 5.3). Не е известно дали *монтелукаст* се екскретира в човешкото мляко. Лукарацио трябва да се използва при кърмещи жени, само ако се счита, че е крайно необходимо.

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, някои пациенти са съобщавали за сънливост или замайване.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

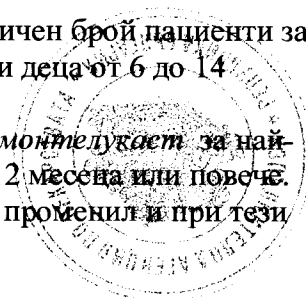
Монтелукаст е оценяван в клинични проучвания както следва:

- 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

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

Класификация според телесна система	Възрастни пациенти 15 и повече годишни (две 12-седмични изпитвания; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 годишни (едно 8-седм. изпитване; n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 годишни (едно 12-седмично изпитване; n=461) (едно 48-седмично изпитване; n=278)
Нарушения на нервната система	Главоболие	Главоболие	
Стомашночревни и нарушения	Болка в корема		Болка в корема
Общи нарушения и ефекти в/у 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 не се е променил и 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

Реакции на свръхчувствителност, включваща анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб

Психични нарушения

Нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, безсъние, раздразнителност, безпокойство, възбуда включително агресивно поведение, тремор, депресия, мисли за самоубийство и самоубийствено поведение в много редки случаи.

Нарушения на нервната система

Световъртеж, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове

Сърдечни нарушения

Палпитации

Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения

Епистаксис

Стомашно-чревни нарушения

Диария, сухота в устата, диспепсия, гадене, повръщане

Хепато-билиарни нарушения

Повишени нива на серумните трансаминази (АЛАТ, АСАТ), холестатичен хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, пруритус, обрив, еритема нодозум.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Артралгия, миалгия включително мускулни крампи

Общи нарушения и ефекти върху мястото на приложение

Астения/умора, неразположение, оток, треска

Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss (CSS) 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 *монтелукаст*. При проучвания за хронична астма, препаратът 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 доклади за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често възниквалите нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на *монтелукаст* и включват болка в корема, безсъние, 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 същите, включващи бронхоконстрикция (бронхоспазъм), 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 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 бронхоконстрикцията, 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 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 възрастни пациенти показват способността на *монтелукаст* да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (в % 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 µg два пъти дневно с устройство за впръскване), *монтелукаст* показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично проучване, 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, 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 стойности докато приблизително 42 % от пациентите лекувани с *монтелукаст* постигат същия отговор).

В 12-седмично, плацебо-контролирано проучване 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 проучване 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 (съответно 1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ), [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 на 16.9, 44.1.

В 8-седмично проучване 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 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 (RFD), първичен краен показател.

Средно за 12-месечния период на лечение, процентът на RFD при асма се увеличава 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 RFD при асма е статистически значима (-2,8 с 95 % CI от -4,7, -0,9), като е в границите, определящи че тя не е клинично по-ниска от предписанията. И *монтелукаст*, и флутиказон подобряват астматичния контрол на второстепенни променливи оценки 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 стойности в % предсказан ФЕО₁ е 0,6 % в групата лекувана с

монтелукаст и 2,7 % в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS като промяна спрямо изходните нива в % предсказано ФЕО₁ е значителна: - 2,2 % с 95 % CI от -3,6, -0,7.

- Процентът дни, в които се употребява бета-агонист намалява 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 бета-агонист е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9, 4.5.
- Процентът 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 отношението (95 % CI) е значителна: равна е 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 следната: 7,3 % с 95% CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на индуцираната от усилие бронхоконстрикция (ИУБ) е демонстрирана при 12-седмично проучване 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 на ФЕО₁ : 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект се повтаряше трайно през 12-седмичния период на проучването. Намаление на ИУБ 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 едnodневен дозиращ интервал.

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 бета-агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

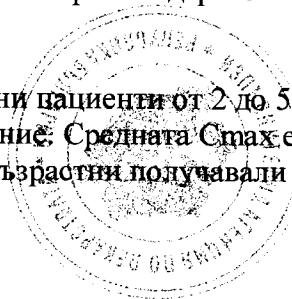
След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига 3 часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 64 %.

Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартно 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 2 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 приложение. Средната C_{max} е 66 % по-висока докато средната C_{min} е по-ниска отколкото 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. Изпитвания при плъхове с радиомаркиран *монтелукаст* показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

Биотрансформация

Montelukast се метаболизира в голяма степен. В 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 микросоми, показват, че в метаболизма на *монтелукаст* са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на понататъшни 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 плазменият клирънс на *монтелукаст* е средно 45 ml/min. След перорална доза на радиомаркиран *монтелукаст*, 86 % от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и < 0,2 % - в урината. Това, заедно с определената за *монтелукаст* перорална бионаличност, показва, че препаратът и неговите метаболити се екскретират почти изключително чрез жлъчката.

Характерни особености на пациента

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 нарушения. 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 пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh степен >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 препоръчителната доза от 10 mg дневно.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичност са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животни 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-кратно по-голяма от клиничната). При проучванията 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 фертилитета е било наблюдавано леко намаляване на теглото при малките при доза 200mg/kg/дневно (>69-кратно клиничната доза). В проучване със зайци е наблюдавана по-висока честота на нейшна осфикация в сравнение с със съответните контролни животни при приложение на доза > 24-кратно превишаваща клиничната доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. *Монтелукаст* преминава през плацентарната бариера и се екскретират в кърмата при животните.

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 изпитвана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчителната доза при възрастен човек (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Монтелукаст не е токсичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително > 200-кратно превишаване 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
Прежелатинирано царевично нишесте
Железен оксид, червен (E 172)
Хидроксипропил целулоза
Изкуствен черешов аромат (тапиока декстрин, изкуствени аромати, модифицирано царевично нишесте, пропилен гликол, бутилхидрокситолуен)
Аспартам (E951)
Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години
HDPE бутилки:
Срок на годност след първо отваряне: 6 месеца

6.4. Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

OPA-Al-PVC/алуминиев блистер

Размери на опаковката: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 98, 100 таблетки за дъвчене

Бели HDPE бутилки с бяла PP капачка със сушител
Размери на опаковката: 100, 500 таблетки за дъвчене

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/ и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

