

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Actamone
Актамон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Actamone 4 mg chewable tablets
Актамон 4 mg таблетки за дъвчене

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Актамон 4 mg таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), еквивалентен на 4 mg монтелукаст (montelukast).

Помощни вещества:

Всяка Актамон 4 mg таблетка за дъвчене съдържа 3,6 mg лактоза монохидрат и 1,2 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Пъстро розова, овална, двойноизпъкнала таблетка с релефен знак М4 от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Актамон е показан за лечение на астма като допълнителна терапия при пациенти от 2 до 5 годишна възраст с лека до умерена персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която бързодействащите β -агонисти не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Актамон може също така да бъде алтернативен избор на лечение на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, които не са имали наскоро 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 (вижте точка 4.2).

Актамон освен това е показан за профилактика на астма при пациенти на 2 годишна възраст и по-големи, при която преобладаващият компонент е бронхоспазм, индуциран от физическо усилие.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

За перорално приложение. Таблетката трябва да се дъвче.

Този лекарствен продукт трябва да се дава на дете под наблюдението на възрастен. Дозировката при педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. Ако се приема в близост до хранене, Актамон трябва да се взима 1 час преди или

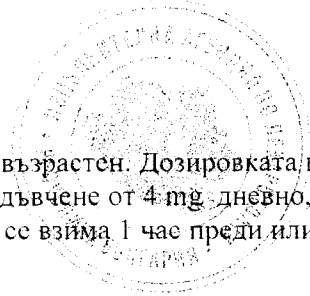
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20100312

Разрешение № П-9571, 04.05.2010

Одобрение №



2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката в тази възрастова група. Актамон 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчва за пациенти под 2 годишна възраст.

Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Актамон върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат Актамон, дори ако тяхната астма е 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 чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

Актамон като алтернативен избор на лечение на нискодозови инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на лечение на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди при деца с лека персистираща астма трябва да се обмисли само при пациенти, които нямат настояща анамнеза за сериозни астматични пристъпи, изискващи употреба на перорални кортикостероиди, и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вижте точка 4.1). Леката персистираща астма се определя като астматични симптоми по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, ношни 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 техния контрол на астмата.

Актамон като профилактика на астма при пациенти от 2 до 5 годишна възраст, при които преобладаващият компонент е индуцирания от физическо усилие бронхоспазм.

При пациенти от 2 до 5 годишна възраст индуцираният от физическо усилие бронхоспазм може да бъде преобладаващ израз на персистираща астма, която изисква лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да се оценяват след 2 до 4 седмично лечение с монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен отговор, трябва да се обмисли допълнително или различно лечение.

Терапия с Актамон във връзка с други лечения на астма:

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

За другите възрастови групи се предлагат други концентрации и лекарствени форми на монтелукаст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да държат 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 се обърнат за съвет към лекуващия

ги лекар колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткодействащи β -агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

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

В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително монтелукаст, може да настъпи системна еозинофилия, изявяваща се понякога в 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 терапията с перорални кортикостероиди. Възможността левкотриеновите рецепторни антагонисти да са свързани с внезапната поява на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за поява на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия при техните пациенти. При пациенти, с поява на тези симптоми, трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледа техния терапевтичният режим.

Актамон съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

Актамон съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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, е необходимо повишено внимание, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

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

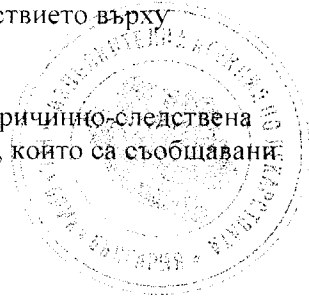
In vitro изпитвания показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клиничното проучване за лекарствени взаимодействия, включващо монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да промени съществено метаболизма на лекарствата, метаболизирани от този ензим (напр. 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 или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничени данни от наличната база данни при бременност не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (например дефект на крайниците), които са съобщавани рядко в условията на постмаркетингов опит по света.



Актамон може да бъде прилаган по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

Употреба по време на кърмене

Изпитвания при плъхове показват, че монтелукаст се екскретира в кърмата (вижте точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Актамон може да бъде използван от майки-кърмачки само, ако е изключително необходим.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтелукаст не повлиява способността на пациентите за шофиране или работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи има съобщения за световъртеж или сънливост.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 възрастни пациенти на и над 15 годишна възраст
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, и
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст.

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

Класификация според органната система	Възрастни пациенти 15 години и повече (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)	Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12-седмично проучване; n=461) (едно 48-седмично проучване; 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

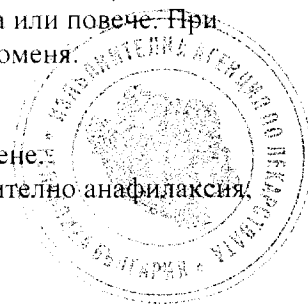
При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период от 2 години при възрастни и до 12 месеца за педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, профилът на безопасност не се променя.

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

Следните нежелани реакции са съобщавани при постмаркетингова употреба:

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

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



Психични нарушения: нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, безсъние, раздразнителност, тревожност, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение, тремор, депресия, суицидни мисли и поведение в много редки случаи

Нарушения на нервната система: замаяност, сънливост, парестезия /хипоестезия, припадъци.

Сърдечни нарушения: палпитации.

Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения: епистаксис.

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

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

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

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

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

По време на лечение с монтелукаст при пациенти с астма са съобщени много редки случаи на синдрома на Churg-Strauss (CSS) (вижте точка 4.4).

4.9 Предозиране

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

Има 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 лабораторните наблюдавани находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастните и педиатричните пациенти. В повечето доклади за предозиране не се съобщава за 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 и 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

Цистениловите левкотриени (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 рецептори (CysLT₁), разположени в дихателните пътища при човека и причиняващи ефекти върху дихателните пътища, включително бронхоспазм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT₁ рецептора. В клиничните изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията дължаща се на инхалиран LTD₄ при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатация се наблюдава в рамките на два часа от пероралния прием. Бронходилатиращият ефект, предизвикан от β-агонист е адитивен към този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенното активиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст намалява значимо еозинофилите в дихателните пътища.

(определени в хрчка). 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 подобрене в сутрешния форсиран експираторен обем (ФЕО₁) (10,4% спрямо 2,7% промяна спрямо изходните стойности), АМ пиков 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% vs -4,6% промяна спрямо изходните стойности). Подобрието на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-голямо в сравнение с плацебо.

Проучвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните стойности за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон, респективно за ФЕО₁: 5,43% спрямо 1,04%; употреба на β -агонист: -8,70% спрямо 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200 μ g два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, макар че след 12-седмично изпитване беклометазон постига по-добър среден лечебен ефект (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст спрямо 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 монтелукаст постигат сходен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене на ФЕО₁ приблизително 11% или повече от изходните стойности 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 прилагане на придружаваща терапия (инхалаторни/небулизирани кортикостероиди или инхалаторен/небулизиран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и затруднена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява нуждата от използване на β -агонисти "при нужда" и от животоснасяващи 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 астматичните 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 инхалаторни), или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишно ниво на ЕЕ е 31,9%, с 95% CI от 16,9, 44,1.

В 8-седмично изследване 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% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; АМ PEFR 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на β -агонист (-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 увеличаване процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs). Средно за 12-месечния период на лечение, процентът на RFDs астма 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 средното LS увеличение в процента на RFDs астма е статистически значима (- 2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9), но в рамките на предварително дефинираната

граница не се представя клинично по-лошо. Както монтелукаст, така и флутиказон подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани през 12 месечния период на лечение: ФЕО_1 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 ФЕО_1 е -0,02 L с 95% CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните стойности в % прогнозирано ФЕО_1 е 0,6% в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7% в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS стойности за промяната спрямо изходните в % прогнозирано ФЕО_1 е -2,2% с 95% CI от -3,6, -0,7. Процентът на дните с употреба на β -агонист намалява от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст, и от 38,5 до 12,8 в групата на флутиказон. Разликата в двете групи в средните LS стойности за процента дни, в които се употребява β -агонист, е значима: 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, непредвидено посещение в лекарския кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; съотношението в разликите (95% CI) е значимо: еквивалентно на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентът на пациентите, използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди по време 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.

Значимо намаляване на индуцирания от физически усилия бронхоспазм (EIB) се демонстрира в 12-седмично изследване при възрастни пациенти (максимално понижение на ФЕО_1 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво от 5% от изходните стойности на ФЕО_1 44,22 min спрямо 60,64 min). Ефектът е постоянен през целия 12-седмичен период на изследване. Редуцирането на бронхоспазма се демонстрира в краткосрочно изследване при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст (максимално понижение на ФЕО_1 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво от 5% от изходния ФЕО_1 17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът от двете изследвания е показан в края на едnodневния дозов интервал.

При чувствителни към аспирин пациенти с астма, получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води до значително подобрене в контрола на астмата (ФЕО_1 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 перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. За филмирани таблетки от 10 mg средната пикова плазмена концентрация ($C_{\max}$) се достига за 3 часа ($T_{\max}$) след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и $C_{\max}$ не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични проучвания, при които са давани филмирани таблетки от 10 mg независимо от времето на хранене.

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

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

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

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

In vitro проучвания, при които са използвани човешки чернодробни микrozоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст се включват цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Въз основа на допълнителни резултати от *in vitro* изследване в човешки чернодробни микrozоми е установено, че терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не инхибират цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

Елиминирате. Плазменният клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min при здрави възрастни. След перорална доза на радиобелязан монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива на 5-я ден във фекалиите и <0,2% - в урината. Този факт, заедно с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират основно от жлъчката.

Специфични групи пациенти. Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или при лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изследвания при пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh score >9).

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В изпитвания за токсичност, проведени върху животни, се наблюдават минимални промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са преходни. Проявите на токсичност при животните са увеличено слюноотделяне, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми се наблюдават при дози 17-пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози. При маймуни, нежеланите реакции се появяват при дози от 150 mg/kg/дневно (>232-пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). При изследвания при животни, монтелукаст не повлиява фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, превишаваща повече от 24 пъти клиничната системна експозиция. В изследването на женски фертилитет при плъхове с доза 200 mg/kg/дневно (>69-пъти над системната клинична експозиция) се отбелязва леко намаление на телесното тегло на малките. В изпитване при зайци се установява по-висока честота на непълна осификация в сравнение с едновременно контролирани животни, при системна експозиция над 24-пъти по-висока от клиничната системна експозиция, установена при клинична доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Установено е, че монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животните.

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, съответно), в изпитване за максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25,000 пъти препоръчаната дневна доза при възрастни пациенти (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър в дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително >200-пъти над клиничната доза).

Монтелукаст не е мутагенен в *in vitro* и *in vivo* изпитвания, нито туморогенен при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натрий
Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиев стеарат
Пигмент Blend PB-24880:
Лактоза монохидрат
Железен оксид червен (E172)
Silarom Cherry аромат:
Натурално-идентични ароматни вещества
Аромати
Натурални ароматни вещества
Малтодекстрин (картоф)
Арабска гума (акация) (E414)
Триацетин (E1518)
Етил малтол
Малтол
Алфа-токоферол (E307)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Опаковки от OPA-Al-PVC/Al блистери:

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърля в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76–78
220 Hafnarfjörður
Исландия



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

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

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2010 г.

