

**КРАТКА
ХАРАКТЕРИСТИКА**

SINGULAIR[®]

(montelukast sodium, MSD)



1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINGULAIR®
(СИНГУЛАР)

ИМЕНАТОРСТВО НА АДМИНИСТРАЦИЯТА	
Имя на заявителя	8015/02-10.07
Регистрационен номер	
672/15.07.03	<i>Миря</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа 4.2 mg montelukast sodium, което е моларния еквивалент на 4.0 mg свободна киселина.

Всяка таблетка за дъвчене от 5 mg съдържа 5.2 mg montelukast sodium, което е моларния еквивалент на 5.0 mg свободна киселина.

Всяка филм-таблетка от 10 mg съдържа 10.4 mg montelukast sodium, което е моларния еквивалент на 10.0

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

SINGULAIR се доставя като таблетки за дъвчене от 4 и 5 mg или като филм-таблетки от 10 mg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Показания**

- Бронхиална астма.
- Облекчаване на дневните и нощни симптоми при сезонен алергичен ринит.

4.2 Дозировка и начин на приложение

SINGULAIR следва да се приема веднъж дневно. При астма, дозата следва да се приема вечер. При сезонен алергичен ринит, времето на приложение може да се промени според индивидуалните нужди на пациента.

Пациентите, при които е налице и астма и алергичен ринит, следва да приемат само една таблетка веднъж дневно вечер.

Дозировката за деца над 15 годишна възраст и по-възрастни с астма и/или сезонен алергичен ринит е една филм-таблетка от 10-mg дневно.

Дозировката за педиатрични пациенти на 6 - 14 годишна възраст с астма и/или сезонен алергичен ринит е една таблетка за дъвчене от 5-mg дневно.

Дозировката за педиатрични пациенти на 2-5 годишна възраст с астма и/или сезонен алергичен ринит е една таблетка за дъвчене от 4-mg дневно.

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти, по-малки от 2 години, не са установени.

® Запазена марка на MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.



Общи препоръки

Терапевтичния ефект на SINGULAIR върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. SINGULAIR таблетки и таблетките за могат да се приемат с или без храна. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат да приемат SINGULAIR, докато симптомите на астма са под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Не е необходимо съобразяване на дозировката при педиатрични пациенти от двете възрастови групи, при възрастни, при пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб, както и с пола на пациентите.

Терапия със SINGULAIR във връзка с друго лечение на астмата

SINGULAIR може да бъде добавен към съществуващ лечебен режим на пациента.

Намаление в съпътстващата терапия:

Лечение с бронходилататори: SINGULAIR може да бъде добавен към лечебния режим на пациенти, които не са адекватно контролирани от самостоятелното приложение на бронходилататор. Когато е налице клиничен отговор (обикновено след първата доза), лечението с бронходилататори може да бъде редуцирано в зависимост от поносимостта.

Инхалационни кортикостероиди: Лечението със SINGULAIR има допълнителен клиничен ефект за пациенти, лекувани с инхалационни кортикостероиди. Намаляване на дозата на кортикостероидите може да се прави в зависимост от поносимостта. Дозата трябва да се намалява постепенно под лекарски контрол. При някои пациенти може постепенно да се излезе от лечението с инхалационни кортикостероиди. SINGULAIR не трябва да замести внезапно инхалационните кортикостероиди.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Ефикасността на оралния SINGULAIR при лечението на остри пристъпи на астма не е установена. Следователно не трябва да се използват орални таблетки SINGULAIR за лечение на остри пристъпи на астма. Пациентите трябва да бъдат съветвани да имат на разположение подходящи животоспасяващи лекарства.

Дозата на съпътстващия инхалационен кортикостероид може да бъде намалена постепенно под лекарски контрол, но SINGULAIR не трябва да замести внезапно инхалационните или перорални кортикостероиди.

Намаляването на дозата на системните кортикостероиди особено при продължително лечение с тях при пациенти, получаващи противоастматични средства, включващи антагонисти на левкотриеновите рецептори, в редки случаи е последвано от настъпване на едно или повече от следните състояния: еозинфилия,



васкулитен обрив, влошаване на белодробни симптоми, усложнения от страна на сърцето, и/или невропатия – понякога диагностицирана като Синдром на Churg-Strauss (системен еозинофилен васкулит), който може да бъде свързан с намаляване на кортикостероидите. Ако се касае за астма, като компонент на неразпознат CSS (синдром на Churg-Strauss) то при намаляването на системните кортикостероиди, последният може да се изяви клинично. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка с антагонизма на левкотриеновите рецептори, препоръчва се внимание и съответно клинично мониториране, когато се предприеме намаляване на системните кортикостероиди при пациенти, получаващи SINGULAIR.

SINGULAIR съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Пациенти с фенилкетонурия трябва да имат предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 5 mg съдържа фенилаланин в количество, еквивалентно на 0.842 mg фенилаланин за доза, и че всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество, еквивалентно на 0.674 mg фенилаланин за доза.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

SINGULAIR може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани рутинно за профилактиката или хроничното лечение на астма и при лечението на алергичния ринит. В клиничните проучвания за лекарствени взаимодействия, препоръчаната клинична доза на montelukast няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиките на следните лекарства: theophylline, prednisone, prednisolone, перорални контрацептиви (ethinyl estradiol/norethindrone 35/1), , digoxin и warfarin.

Площта под кривата на плазмената концентрация-време (AUC) за montelukast намалява приблизително 40% при лица с едновременно приложение на phenobarbital. Не се препоръчва съобразяване на дозировката на SINGULAIR.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

SINGULAIR не е изследван при бременни жени. SINGULAIR може да бъде използван по време на бременността, само ако е наложително.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали SINGULAIR се екскретира в човешкото мляко. Тъй като много лекарства се екскретират в човешкото мляко, необходимо е внимание, когато SINGULAIR се дава на кърмещи майки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма данни, че SINGULAIR повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-общо SINGULAIR е добре поносим. Нежеланите реакции, които обикновено са леки, в повечето случаи не налагат прекъсване на лечението. Всички



случаи на нежелани реакции, докладвани със SINGULAIR са били сравними с плацебо.

SINGULAIR е бил оценен в клинични проучвания при приблизително 2600 пациенти на възраст 15 и над 15 годишна възраст с астма. В две сходни по дизайн, 12-седмични плацебо-контролирани клинични проучвания, единствените нежелани лекарствени реакции, докладвани като свързани с лекарствения продукт при $\geq 1\%$ от пациентите, лекувани с SINGULAIR, и с по-голяма честота, отколкото при пациентите, приемали плацебо, бяха коремна болка и главоболие. Честотата на тези случаи не е сигнификантно различна в двете групи. При продължително лечение в клинични проучвания до две години, профилът на страничните реакции не се променя.

SINGULAIR е също проучван при приблизително 320 педиатрични пациенти с астма от 6 до 14 годишна възраст. Профилът на безопасност при педиатричните пациенти е подобен на този при възрастни и при плацебо. В едно 8-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване, единствената нежелана лекарствена реакция, докладвана като свързана с лекарствения продукт при $>1\%$ от пациентите, лекувани със SINGULAIR и с по-голяма честота, отколкото при пациентите на плацебо, беше главоболие. Честотата на главоболието не е сигнификантно различна в двете групи. При продължително лечение в клинични изследвания до 6 месеца, профилът на страничните реакции не се променя.

SINGULAIR е също така проучван при 573 педиатрични пациента с астма от 2 до 5-годишна възраст. В 12-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване, единствената докладвана нежелана лекарствена реакция като свързана с лекарството при $>1\%$ от пациентите, лекувани със SINGULAIR и с по-голяма честота, отколкото при пациентите на плацебо, беше жажда. Честотата на жаждата беше незначително различна за двете групи на лечение.

Общо, 426 педиатрични пациента от 2 до 5-годишна възраст бяха лекувани със SINGULAIR в продължение най-малко на 3 месеца, 230 – в продължение на 6 месеца или по-дълго, и 63 пациента – в продължение на 12 месеца или по-дълго. С продължителността на лечение профилът на нежеланите лекарствени реакции не се промени.

Възрастни над 15 години със сезонен алергичен ринит

SINGULAIR е оценяван в клинични проучвания при 2199 възрастни над 15 години за лечение на сезонен алергичен ринит. SINGULAIR, приложен веднъж дневно сутрин или вечер, е бил като цяло добре поносим, с профил на безопасност сходен с плацебо. В плацебо – контролираните клинични проучвания не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които да са докладвани като свързани с приложението на лекарството, при повече от 1% от пациентите, взимали SINGULAIR, и с частота по-голяма от тази при пациентите, приемали плацебо. В 4 седмично плацебо-контролирано проучване, профилът на безопасност е бил в съответствие с наблюдавания при 2-седмичните проучвания. Честотата на сънливост е била подобна на тази при плацебо във всички проучвания.

Педиатрични пациенти от 2 до 14 години със сезонен алергичен ринит



SINGULAIR е проучван при 280 педиатрични пациента на възраст от 2 до 14 години за лечение на сезонен алергичен ринит в 2-седмично, плацебо-контролирано клинично проучване. SINGULAIR, приложен веднъж дневно вечер, е бил като цяло добре поносим, с профил на безопасност сходен с този на плацебо. В това проучване не са наблюдавани нежелани лекарствени реакции, които да са докладвани като свързани с приложението на лекарството, при повече от 1% от пациентите, взимали SINGULAIR, и с честота по-голяма от тази при пациентите, приемали плацебо.

Опит след пускане на лекарствения продукт на пазара

Следните допълнителни нежелани реакции са били съобщени по време на използването на лекарствения продукт след пускане на пазара: реакции на свръхчувствителност (включващи анафилаксия, енгиодем, пруритус, обрив, уртикария и много рядко, еозинофилна инфилтрация на черния дроб); нарушения на съня и халюцинации, сънливост, раздразнителност, възбуда, включително агресивно поведение, неспокойство, безсъние, парестезия/ хипоестезия и много рядко гърчове; гадене, повръщане, диспепсия, диария; артралгия, миалгия, включително мускулни крампи; повишена склонност към кръвене, кръвонасядане; палпитации и оток.

Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss по време на лечението с montelukast.

4.9 Предозиране

Няма смъртни случаи след единично орално приложение на montelukast sodium при дози до 5000 mg/kg при мишки и плъхове, (15 000 mg/m² и 30 000 mg/m² за мишки и плъхове, съответно) максималната тествана доза. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната дневна човешка доза за възрастни.*

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 остра свръхдозировка при деца по време на постмаркетинговия период и клиничните проучвания в дози до 150 mg/дневно със SINGULAIR. Наблюдаваните клинични и лабораторни находки бяха съвместими с профила на безопасност при възрастни и по-големи деца.

Не са докладвани нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били жажда, сънливост, мидриаза, хиперкинезия, и коремна болка.

Не е известно, дали montelukast се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

* За възрастен пациент с тегло 50 kg



5.1 Фармакодинамични свойства

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. Тип I CysLT рецепторът се намира във въздухоносните пътища на човека, включително гладкомускулни клетки и макрофаги, и други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки). Цистеинил – левкотриените (CysLT) са свързани с патофизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма, медираните от левкотриени ефекти включват редица реакции на въздухоносните пътища, като бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При алергичния ринит, цистеинил-левкотриените 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 симптомите на алергичния ринит. Демонстрирано е увеличено съпротивление на носните пътища и симптомите на носна обструкция при интраназална провокация с цистеинил-левкотриени.

Montelukast е мощно, орално активно вещество с противовъзпалителни свойства, които значително подобряват параметрите на астматичното възпаление. На базата на биохимични и фармакологични биоизмервания, е установено, че montelukast се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT₁ рецептора (с по-голям афинитет, отколкото към другите фармакологично важни рецептори във въздухоносните пътища, като простаноидния, холинергичния или β-адренергичния рецептор). Montelukast инхибира мощно физиологичните действия на LTC₄, LTD₄, LTE₄ в CysLT₁ рецептора, без никаква агонистична активност.

При пациенти с астма, montelukast води до мощно потискане на цистеинил-левкотриеновите рецептори във въздухоносните пътища, демонстрирано чрез потискане на бронхоконстрикцията, предизвикана от инхалиран LTD₄. Малки дози, от порядъка на 5 mg, водят до значителна блокада на LTD₄- индуцираната бронхоконстрикция. Montelukast предизвиква бронходилатация в рамките на 2 часа след оралното приложение; тези ефекти са адитивни на бронходилатацията, предизвикана от β-агонисти.

Клинични проучвания - астма

В клинични проучвания SINGULAIR е ефективен при възрастни и педиатрични пациенти за профилактика и хронично лечение на астма, включително и за предотвратяване на дневната и нощната симптоматика, за лечение на пациенти с астма, чувствителни към аспирин, и за предотвратяване на предизвиканата от усилие бронхоконстрикция. SINGULAIR е ефективен самостоятелно или в комбинация с други лекарства, използвани за поддържащо лечение на хроничната астма. SINGULAIR и инхалаторните кортикостероиди могат да се използват едновременно, с адитивни ефекти за контрол на астмата или за редуциране на дозата на инхалационния кортикостероид, при запазване на клинична стабилност.

Възрастни (над 15 години)



В две сходни по дизайн 12-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при възрастни астматици над 15 години, SINGULAIR 10 mg веднъж дневно вечер, е показал значителни подобрения в параметрите за контрол на астма, при оценка на симптомите на астмата, свързаните с астмата последствия, дихателната функция и употребата на β -агонисти “при нужда”.

SINGULAIR значително подобрява споделените от пациента дневни симптоми и нощни събуждания, в сравнение с плацебо. Специфичните за астмата последствия, включващи астматични пристъпи, животоспасяващ кортикостероид, прекъсвания от проучванията, дължащи се на влошаване на астмата, изостряния на астмата и дни без астма, са също така по-добри, отколкото при плацебо. Глобалната оценка на астмата от лекарите и пациентите и оценките на специфичното за астма качество на живот (във всички области, включващи нормалната дневна активност и симптомите на астма) са значително по-добри от плацебо. SINGULAIR води до значителни подобрения на сутрешния форсиран експираторен обем за 1 секунда (ФЕО₁), AM и PM скорост на пиковия експираторен поток и значително понижава употребата на β -агонисти “при нужда”, в сравнение с плацебо.

Лечебният ефект е постигнат след първата доза и е поддържан през 24-часовия интервал на дозиране. Лечебният ефект остава постоянен и по време на продължително еднократно дневно приложение в разширени изследвания до една година. Преустановяването на лечението със SINGULAIR, след 12 седмична употреба, не води до обратно влошаване на астмата.

В сравнение с инхалационен beclomethasone (200 μ g два пъти дневно с устройство за разпръскване), SINGULAIR показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично проучване, beclomethasone постига по-висок среден лечебен ефект. При висок процент от пациентите, лекувани със SINGULAIR, обаче се постигна клиничен отговор, подобен на този с инхалационен beclomethasone.

Педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст

При педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, една таблетка за дъвчене от 5-mg дневно вечер, значително намалява изострянията на астма и подобрява глобалната оценка на родителите и педиатричните, специфични за астмата оценки за качеството на живот, в сравнение с плацебо. SINGULAIR значително подобрява също така сутрешния ФЕО₁ и намалява дневната употреба на β -агонисти “при нужда”. Лечебният ефект се постига след първата доза и остава постоянен по време на еднократно дневно приложение до 6 месеца.

Педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години

В 12-седмично, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст, SINGULAIR 4 mg еднократно дневно съществено подобри параметрите за контрол на астмата, независимо от използването на придружаваща терапия, в сравнение с плацебо. Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. SINGULAIR значително подобри дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. SINGULAIR също така значително намали нуждата от използване на бета-агонисти и животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи



SINGULAIR имаха значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението беше постигнат след първата доза. В добавка, общият брой на еозинофилите в кръвта значително намалю.

Ефекти при пациенти, които едновременно получават инхалационни кортикостероиди

Отделни проучвания при възрастни показат способността на SINGULAIR да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид и позволява при едновременна употреба, постепенно намаляване на стероида. В едно плацебо-контролирано проучване, пациенти, получаващи начални дози инхалационен кортикостероид от приблизително 1600 µg дневно, редуцират употреба им с приблизително 37% по време на плацебо run-in периода. SINGULAIR позволява по-нататъшна 47% редукция на дозата на инхалационния кортикостероид, сравнена с 30% при плацебо. В друго проучване, SINGULAIR принася допълнителна клинична полза на подобна популация от пациенти, поддържани, но не адекватно контролирани чрез инхалационен кортикостероид (beclomethasone 400 µg дневно). Пълното внезапно прекъсване на beclomethasone при пациенти, получаващи и SINGULAIR и beclomethasone, води до клинично влошаване на някои пациенти, което предполага, че постепенното, толерирано намаляване е за предпочитане пред внезапното спиране. При пациенти, чувствителни към аспирип, от които почти всички са получавали едновременно инхалационни и/или перорални кортикостероиди, SINGULAIR значимо подобрява параметрите на астматичния контрол.

Ефекти върху индуцираната от усилие бронхоконстрикция

SINGULAIR, 10 mg един път дневно, предотвратява индуцираната от усилие бронхоконстрикция (EIB) при пациенти над 15 годишна възраст. В едно 12-седмично проучване, SINGULAIR намалява значително степента и продължителността на понижението на FEO_1 над 60 минути след усилие, максималното процентно понижение на FEO_1 след усилие, и времето за възстановяване до ниво около 5 % от FEO_1 преди усилието. Протекцията е персистирала през периода на лечение, което показва, че не възниква толеранс. В отделно кръстосано проучване, е наблюдавана протекция след две еднократни дневни дози. При педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години, използващи таблетки за дъвчене от 5 mg, подобно проведено проучване показва идентична протекция, която се поддържа през интервала на дозиране (24 часа).

Ефекти върху астматичното възпаление

В клинични проучвания SINGULAIR потиска бронхоконстрикцията, предизвикана от антигенна стимулация, както в ранната така и в късната фаза. Тъй като инфилтрацията с възпалителни клетки (еозинофили) е важна характеристика на астмата, са изследвани ефектите на SINGULAIR върху еозинофилите в периферната кръв и въздухоносните пътища. Във фаза II/III на клинични проучвания, SINGULAIR понижава значително еозинофилите в периферната кръв, приблизително 15% от изходните стойности, в сравнение с плацебо. При педиатрични пациенти 6 до 14 годишни SINGULAIR понижава 13 % еозинофилите в периферната кръв, за период на лечение над 8 седмици, в сравнение с плацебо. SINGULAIR понижава също така значително и еозинофилите от въздухоносните



пътища в хрчка, в сравнение с плацебо. В това проучване, при лечение със SINGULAIR, еозинофилите в периферната кръв се понижават и се подобряват крайните клинични показатели за астма.

Клинични проучвания – сезонен алергичен ринит

Ефикасността на SINGULAIR при лечение на сезонен алергичен ринит е изследвана в рандомизирани, 2-седмични, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания със сходен дизайн, включващи 4924 пациента (1751 пациента са приемали SINGULAIR). Пациентите са били на възраст 15 и повече години, с анамнеза за сезонен алергичен ринит, положителен кожен тест за поне един съответстващ сезонен алерген, и активни симптоми за сезонен алергичен ринит в началото на проучването.

Според комбинирания анализ на три основополагащи проучвания, SINGULAIR, под формата на 10 mg таблетки, прилаган на 1189 пациента веднъж дневно вечерта, е довел до статистически значимо подобрене спрямо плацебо, в първичния краен показател, общата оценка за дневните носни симптоми (daytime nasal symptoms score), и включените в нея индивидуални компоненти (носна конгестия, ринорея, сърбеж в носа и кихане); общата оценка за нощните носни симптоми (nighttime symptoms score), и включените в нея компоненти (носна конгестия при събуждане, трудно заспиване и събуждане през нощта); съставната крайна оценка (включваща общите оценки за дневните и нощни симптоми); общата оценка (global evaluation) на алергичния ринит според пациенти и лекари.

В отделно 4-седмично проучване, при което SINGULAIR е даван веднъж дневно сутрин, ефективността за първия период от 2 седмици е била значимо различна от плацебо и в съответствие с резултата наблюдаван в проучванията с вечерно приложение. Освен това, ефектът за целите 4 седмици е бил в съответствие с резултатите от първите 2 седмици.

При пациентите със сезонен алергичен ринит, на възраст 15 и повече години, приемали SINGULAIR, е отбелязано намаление със средно 13% в броя на периферните еозинофили, спрямо плацебо за двойно-слепия период.

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.

С таблетките за дъвчене от 5 mg, C_{max} се достига 2 часа след приложението при възрастни на гладно. Средната орална бионаличност е 73 %. Храната няма важно за клиниката влияние при продължителна употреба.

С 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.



Безопасността и ефикасността бяха демонстрирани в клинични проучвания, където таблетите за дъвчене от 4 и 5 милиграма и филмираните таблетки от 10 милиграма бяха приемани, независимо от времето за хранене.

Разпределение

Montelukast е свързан повече от 99 % с плазмените протеини. Steady-state обема на разпределение на montelukast достига средно до 8 - 11 литра. Изследвания при плъхове с радиомаркиран montelukast, 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

Montelukast се метаболизира в голяма степен. При проучвания, плазмените концентрации на метаболитите на montelukast в терапевтични дози, са неизмерими в steady - state при възрастни и деца.

In vitro изследвания, при които са използвани човешки чернодробни микrozоми, показват, че в метаболизма на montelukast са включени цитохроми P450 3A4 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни in vitro резултати в човешки чернодробни микrozоми, терапевтичните плазмени концентрации на montelukast не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6.

Елиминиране

При здрави възрастни плазменният клирънс на montelukast е средно 45 mL/min. След една орална доза на радиомаркиран montelukast, 86% от радиоактивността е открита във фекалните маси от 5 дни и <0.2% - в урината. Това, свързано с определената за montelukast орална бионаличност, показва, че montelukast се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

В няколко проучвания, средното време на полуелиминиране от плазмата на montelukast варира от 2.7 до 5.5 часа при здрави млади индивиди. Фармакокинетиката на montelukast е почти линейна за оралните дози до 50 mg. Не е забелязана разлика във фармакокинетичните свойства между сутрешната и вечерната дозировка. Има малка акумулация на неразградения продукт в плазмата (~14%) при дозиране на montelukast от 10 mg веднъж дневно.

Характерни особености на пациента

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за безопасността на лекарствения продукт бяха наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкоза



фосфор и триглицеридите, които обаче са били преходни. Проявите на токсичност при животните са били увеличаване на саливацията, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми са наблюдавани при дози 17 пъти по-високи от клиничните. При маймуни нежеланите лекарствени реакции са възниквали при дози от 150 mg/kg/дневно (> 232 пъти по-голяма доза от клиничната). При проучвания при животни montelukast 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 увеличаване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти клиничната доза). В проучвания със зайци, е наблюдавано по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролни животни при излагане на доза 24 пъти над клиничната. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Montelukast преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни. Смърт не настъпва при еднократен прием на montelukast sodium 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.

Установено е, че montelukast 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).

Montelukast не е бил мутагенен в in vitro и in vivo тестванията, нито туморогенен при гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Всяка филм-таблетка от 10 mg съдържа следните помощни вещества: cellulose, microcrystalline - 89.3 mg; lactose monohydrate - 89.3 mg; crocarmellose sodium - 6.0 mg; hydroxypropylcellulose - 1.73 mg; magnezium stearate - 1.0 mg. Филм-покритието се състои от: methylhydroxypropylcellulose - 1.73 mg; hydroxypropylcellulose - 1.73 mg; titanium dioxide - 1.50 mg; red ferric oxide - 0.004 mg; yellow ferric oxide - 0.036 mg и восък - carnauba.

Всяка таблетка за дъвчене от 4 и 5 mg съдържа следните помощни вещества: mannitol - 161.08/201.35 mg; cellulose, microcrystalline - 52.8/66.0 mg; Hydroxypropyl cellulose - 7.2/9.0 mg; red ferric oxide - 0.36/0.45 mg; crocarmellose sodium - 7.2/9.0 mg; cherry flavour - 3.6/4.5 mg; aspartame-1.2/1.5 mg; magnesium stearate - 2.4/3.0 mg.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на SINGULAIR 10 mg филм-таблетка е 36 месеца
Срокът на годност на SINGULAIR 5 mg таблетка за дъвчене е 24 месеца
Срокът на годност на SINGULAIR 4 mg таблетка за дъвчене е 24 месеца



6.4 Специални условия на съхранение

Съхранява се до 30° С на сухо и защитено от светлина място.

6.5 Данни за опаковката

SINGULAIR 10 mg се предлага в опаковки от 14 и 28 филм-таблети
/1 блистер X 14 и 2 блистера X 14/.

SINGULAIR 5 mg се предлага в опаковки от 14 и 28 таблетки за дъвчене
/1 блистер X 14 и 2 блистера X 14/.

SINGULAIR 4 mg се предлага в опаковки от 14 и 28 таблетки за дъвчене
/1 блистер X 14 и 2 блистера X 14/.

6.6 Препоръки при употреба

Няма

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Sharp & Dohme IDEA INC. - ШВЕЙЦАРИЯ

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ

SINGULAIR 10 mg филмирани таблетки - П-1218

SINGULAIR 5 mg таблетки за дъвчене - П-1217

SINGULAIR 4 mg таблетки за дъвчене - П-3690

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINGULAIR 10 mg филмирани таблетки -18.09.1998

SINGULAIR 5 mg таблетки за дъвчене - 18.09.1998

SINGULAIR 4 mg таблетки за дъвчене - 14.06.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Месец август 2003 година.

