

ПРЕДЛОГ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

Montelukast Cipla® Paediatric (Montelukast Paediatric) 5 mg таблети за цваќање

1. Име на медицинскиот производ

Montelukast Cipla® Paediatric 5 mg таблети за цваќање

2. Квалитативен и квантитативен состав

Една таблета за цваќање содржи Montelukast Cipla® Paediatric натриум, што е еднакво на 5 mg Montelukast Cipla® Paediatric.

Помошни супстанции со познат ефект: Аспартам (E 951) 1,5 mg по таблета

За целата листа со ексципиенси видете дел 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Таблета за цваќање.

Розова боја, кружна форма, биконвексна, необложена таблета за цваќање од едната страна обележана со '5', а од другата страна е рамна.

Дијаметар: 9,5 mm

4. Клинички податоци

4.1 Терапевтски индикации

Montelukast Cipla® Paediatric се дава при третирање на астма како дополнителна терапија кај пациенти на 2 до 5 годишна возраст со блага до умерена перзистентна астма кај кои не е постигната соодветна клиничка контрола на болеста со инхалаторни кортистероиди и кај кои по потреба бета-агонисти со краткотрајно дејство обезбедуваат контрола на несоодветна клиничка контрола на астма.

Montelukast Cipla® Paediatric може да се применува и како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортистероиди кај пациенти со слаба перзистентна астма кои во блиско минато немале тешки напади на астма за потреба од орални кортистероиди и кои се покажале дека не се способни за употреба на инхалаторни кортистероиди (видете дел).

Montelukast Cipla® Paediatric, исто така, се препорачува и во профилакса на астма каде доминантна компонента е бронхоконстрикција при напор.

4.2 Посологија и метод на администрација

Педијатриска популација:

Препорачаната доза кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години е една таблета за цваќање од 5 mg, еднаш на ден (навечер). Ако се земе заедно со храна, Montelukast Cipla® Paediatric треба да се земе 1 час пред или 2 часа после јадење. Нема потреба од приспособување на дозата кај пациенти од оваа возрастна група.

Општи препораки:

Терапевтскиот ефект на Montelukast Cipla® Paediatric врз параметрите за контрола на астма се јавува уште првиот ден од терапијата. На пациентите треба да им се препорача да продолжат да земаат Montelukast Cipla® Paediatric и во случај кога нивната болест е под контрола, како и за време на влошување на астмата.

Пациенти со оштетувања на бубрезите и црниот дроб:

Нема потреба од приспособување на дозата кај пациенти со ренална инсуфициенција или со слабо до умерено хепатално оштетување. Нема податоци за пациенти со сериозно хепатално оштетување. Дозата е иста за машки и женски пациенти.



Употреба на Montelukast Cipla® Paediatric како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортистероиди кај пациенти со слаба, перзистентна астма:

Montelukast Cipla® Paediatric не се препорачува да се употребува како монотерапија кај пациенти со умерена перзистентна астма. Употребата на Montelukast Cipla® Paediatric како алтернативна терапија за ниски дози на инхалаторни кортистероиди кај деца со слаба перзистентна астма само доколку се работи за пациенти кои во блиско минато немале тешки напади на астма со потреба од орални кортистероиди и кои не се способни за употреба на инхалаторни кортистероиди (видете дел 4.1). Блага перзистентна астма е дефинирана како астма чии симптоми се јавуваат почесто од еднаш неделно, но поретко од еднаш на ден, со нокни симптоми почесто од два пати месечно, но поретко од еднаш неделно, со нормална белодробна функција меѓу нападите на астма. Додека не се постигне задоволителна контрола на симптомите во период на следење (од обично еден месец), треба да се размисли за примена на дополнителна или друга антиинфламаторна терапија врз основа на протоколите за терапија на астма. На пациентите периодично треба да им се прави процена на степенот на контрола на болеста.

Третман со Montelukast Cipla® Paediatric во однос на други третмани за астма:

Користење на Montelukast Cipla® Paediatric се применува како дополнителна терапија на инхалаторни кортистероиди, не смее да се користи како замена за инхалаторни кортистероиди (видете дел 4.4).

За возрасни од 15 години и постари:

За возрасни од 15 години и постари достапни се таблети од 10 mg.

4.3. Контраиндикации

Преосетливост кон активната супстанција или која било друга помошна состојка наведена во дел 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не го употребуваат Montelukast Cipla® Paediatric за третман на акутни напади на астма и секогаш да имаат достапна соодветна терапија наменета за оваа состојба. Ако се случи акутен напад, треба да се користат инхалаторни бета-агонисти со кратко дејство.

Во случај да има потреба од повеќе инхалации на бета-агонисти со кратко дејство во однос на вообичаено, пациентите треба да се советуваат веднаш да побараат совет од лекар.

Montelukast Cipla® Paediatric не смее да се користи како замена за инхалаторни или орални кортистероиди.

Нема податоци кои укажуваат дека дозата на орални кортистероиди треба да се намали при истовремена употреба на Montelukast Cipla® Paediatric.

Во ретки случаи, кај пациенти на терапија со лекови против астма, вклучувајќи го и Montelukast Cipla® Paediatric, може да се јави системска еозинофилија, која во некои случаи се манифестира со васкулитис сличен на Churg-Strauss синдром. Состојба која често се третира со системска кортистероидна терапија. Тие случаи обично, но не секогаш, се поврзани со намалување или прекинување на орална терапија со кортистероиди. Не може да се утврди ниту да се исклучи можноста терапијата со антагонисти на леукотриен да е поврзана со појава на синдром Churg-Strauss. Лекарите треба да внимаваат на појавата на еозинофилија, васкулитичен осип, влошување на белодробни симптоми, појава на срцеви компликации и/или невропатија кај нивните пациенти. Пациентите кај кои се појавиле тие симптоми треба повторно да се прегледаат и повторно да се проценат нивните режими на лекување.

Пациенти со фенилкетонурија:

Таблетите содржат аспартам, извор на фенилаланин. Пациентите со фенилкетонурија треба да имаат предвид дека секоја таблета за цвакање од 5 mg содржи фенилаланин во количина еквивалентна на 0,842 mg фенилаланин на една доза.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Montelukast Cipla® Paediatric може да се применува со други терапии кои рутински се применуваат во профилакса и хронична терапија на астма. Во студиите за интеракција на лекови, препорачаната клиничка доза на Montelukast Cipla® Paediatric не покажала клинички значајно дејство врз фармакокинетиката на следните лекови: теофилин, преднизон, преднизолон, орални контрацептивни таблети (етинил естрадиол/нортиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Забележано е намалување од околу 40% на површината под кривата на плазматската концентрација (AUC) на Montelukast Cipla® Paediatric при негова ко-администрација со фенобарбитал. Бидејќи Montelukast Cipla® Paediatric се метаболизира преку CYP 3A4, 2C8 и 2C9, треба да се преземат поголеми мерки на претпазливост, особено кај деца, кога Montelukast Cipla® Paediatric се ко-администрира со индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 како фенитонин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro студиите покажале дека Montelukast Cipla® Paediatric е потентен инхибитор на CYP 2C8. Меѓутоа, податоците од клиничка студија за интеракција на лекови со примена на Montelukast Cipla® Paediatric и розиглитазон (типичен претставник на лекови кои се метаболизираат преку CYP 2C8) покажале дека Montelukast Cipla® Paediatric не го инхибира CYP 2C8 во *in vivo* услови. Затоа, не се очекува Montelukast Cipla® Paediatric значително да влијае врз метаболизмот на лекови кои се метаболизираат преку овој ензим (на пример, паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro студии покажале дека Montelukast Cipla® Paediatric е супстрат на CYP 2C8, и во помал степен, на 2C9 и 3A4. Во клиничка студија за интеракција на лекови која вклучувала Montelukast Cipla® Paediatric и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и на 2C9), гемфиброзилот ја зголемил системската изложеност на Montelukast Cipla® Paediatric за 4,4 пати. Не е потребно приспособување на Montelukast Cipla® Paediatric на препорачаната доза по ко-администрација со гемфиброзил или други потентни инхибитори на CYP 2C8, но лекарот треба да биде свесен за можно зголемување на негативните реакции.

Врз основа на *in vitro* податоци, клинички важни интеракции на лекови со помалку потентни инхибитори на CYP 2C8 (на пример, триметоприм) не се очекуваат. Ко-администрација на Montelukast Cipla® Paediatric со интраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не резултирала со значително зголемување на системската изложеност на Montelukast Cipla® Paediatric.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Студиите врз животни не укажуваат на штетни дејства во однос на дејства врз бременост или ембрионален/фетален развој (видете дел 5.3).

Ограничените податоци од достапни бази на податоци за бременост не укажуваат на каузална поврзаност меѓу Montelukast Cipla® Paediatric и појавата на малформации (т.е., недостатоци на екстремитетите) кои се ретко пријавени по пуштање на лекот во промет.

Montelukast Cipla® Paediatric може да се користи за време на бременост само доколку има јасна индикација за негова примена.

Доење:

Студиите изведени на стаорци покажале дека Montelukast Cipla® Paediatric се излучува во млекото (видете дел 5.3). Не е познато дали Montelukast Cipla® Paediatric се излучува и во мајчино млеко кај луѓето.

Montelukast Cipla® Paediatric може да се користи за време на доење само доколку има јасна индикација за негова примена.

4.7 Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Не се очекува Montelukast Cipla® Paediatric да влијае врз способноста на пациентот да вози автомобил или да ракува со машини.

Меѓутоа, во многу ретки случаи, се пријавувани поспаност или вртоглавица.



4.8 Несакани дејства

Во клинички студии кај пациенти со перзистентна астма Montelukast Cipla® Paediatric е оценет како што следува:

- филм обложени таблети од 10 mg се испитувани кај приближно 4.000 пациенти на возраст од 15 години и повеќе, и
- Таблетите за цваќање од 5 mg се испитувани кај приближно 1.750 педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години;

За време на клиничките студии најчесто се пријавувани следните несакани дејства ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) и со поголема фреквенција се регистрирани кај пациентите на терапија со Montelukast Cipla® Paediatric во однос на плацебо:

Класа на систем на органи	Пациенти на возраст од 15 години и постари (две студии кои траеле 12 недели n=795)	Педијатриски пациенти од 6 до 14 години (една студија која траела 8 недели; n=201) (две студии кои траеле 56 недели n=615)
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	главоболка
Гастроинтестинални нарушувања	абдоминална болка	

Во клиничките испитувања за продолжена терапија со ограничен број на пациенти до 2 години за возрасни и до 12 месеци за педијатриски пациенти од 6 до 14-годишна возраст, нема промени во безбедносниот профил на лекот.

Пост-маркетиншки искуства:

Несаканите дејства регистрирани во пост-маркетиншкиот период се наведени во табелата подолу, од страна на Класа на систем на органи и конкретни несакани дејства. Категориите на фреквенција се утврдени врз основа на соодветни клинички испитувања.

Класа на систем на органи	Несакани дејства	Категорија на фреквентност*
Инфекции и инфестации	Инфекција на горните делови од респираторниот тракт [†]	Многу често
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	тенденција на зголемено крвавење	Ретко
Нарушување на имунолошкиот систем	Преосетливи реакции, вклучувајќи и анафилакса	Не многу често
	хепатална еозинофилна инфилтрација	Многу ретко
Психијатриски нарушувања	Нарушен сон, вклучувајќи кошмари, несоница, сомнабулизам, анксиозност, вознемиреност, вклучувајќи агресивно однесување или непријателство, депресија, психомоторна хиперактивност (вклучувајќи раздразливост, немир, треперење [§])	Не многу често
	нарушување на вниманието, оштетување на меморијата	Ретко
	халуцинации, дезориентираност, суицидално размислување и однесување (суицидалност)	Многу ретко
Нарушувања на нервниот	Вртоглавица, сонливост	Не многу често



Класа на систем на органи	Несакани дејства	Категорија на фреквентност*
систем	параестезија/хипоестезија, напад	
Срцеви нарушувања	палпитации	Ретко
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	епистакса Синдром на Churg-Strauss (CSS) (видете дел 4.4)	Не многу често Многу ретко
Гастроинтестинални нарушувања	дијареја [†] , гадење [‡] , повраќање [‡] сува уста, диспепсија	Често Не многу често
Хепатобилијарни нарушувања	покачени нивоа на серумски трансаминази (ALT, AST) хепатитис (вклучувајќи холестатски, хепатоцелуларни и мешани хепатални нарушувања).	Често Многу ретко
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	осип [‡] модрици, уртикарија, пруритус ангиоедем еритема нодозум, еритема мултиформе	Често Не многу често Ретко Многу ретко
Мускуло-скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво	артралгија, мијалгија, вклучувајќи грчеви во мускулите	Не многу често
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	пирексија [‡] астенија / замор, малаксаност, едем,	Често Не многу често
* Категорија на фреквентност Дефинирано за секое Несакано дејство од страна на инциденцата пријавена во базата на податоци на клинички испитувања: Многу често ($\geq 1/10$), Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Не многу често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Ретко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), Многу ретко ($< 1/10,000$). [†]Ова несакано дејство, пријавено како Многу често кај пациенти кои примале Montelukast Cipla® Paediatric, исто така, е регистрирано како Многу често кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања. [‡]Ова несакано дејство, пријавено како Често кај пациенти кои примале Montelukast Cipla® Paediatric, исто така, е регистрирано како Често кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања. [§]Категорија на фреквентност Ретко		

Пријавување на сомневање за несакани реакции:

Пријавувањето на несакани дејства по одобрувањето на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на придобивките/ризикот од медицинскиот производ. Здравствените професионалци мора да пријавуваат какви било несакани реакции преку Националниот систем за Фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Нема конкретни информации за третман на предозирање со Montelukast Cipla® Paediatric. Во студии со хронична астма, Montelukast Cipla® Paediatric бил администриран кај возрасни пациенти во доза од 200 mg/дневно, во период од 22 недели, а во краткотрајни студии со времетраење од околу една недела, лекот бил употребуван во доза од 900 mg/дневно, без клинички важни несакани дејства.

Пријавени се случаи на акутно предозирање со Montelukast Cipla® Paediatric во пост-маркетиншкиот период и за време на клиничките испитувања. Тие случаи се регистрирани кај возрасни и деца со доза од 1000 mg (околу 61 mg/kg кај 42-месечно дете). Наодите од клиничките и лабораториските анализи беа конзистентни со безбедносниот профил на лекот кај возрасни и педијатриски пациенти. Во поголемиот број случаи на предозирање не се пријавени несакани дејства. Најчестите несакани дејства кои се јавувале соодветствуваат со безбедносниот профил на Montelukast Cipla® Paediatric и



вклучуваат абдоминална болка, сомнолентност, жед, главоболка, повраќање и психомоторна хиперактивност.

Не е познато дали Montelukast Cipla® Paediatric може да се отстрани со перитонеална дијализа или хемодијализа.

5 Фармаколошки карактеристики

5.1 Фармакодинамични карактеристики

Фармакотерапевтска група: Антагонист на рецепторите за леукотриен

АТС-код: R03DC03

Механизам на дејство

Цистеинил леукотриените (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) се потентни инфламаторни еикозаноиди кои се ослободуваат од различни клетки, вклучувајќи ги и мастоцитите и еозинофилите. Овие важни про-агматични медијатори се врзуваат со цистеинил леукотриенските рецептори ($CysLT$) во дишните патишта кај луѓе и предизвикуваат до реакции на дишните патишта, вклучувајќи ги бронхоконстрикција, мукозна секреција, васкуларна пермеабилност и еозинофилна миграција.

Фармакодинамични ефекти

Montelukast Cipla® Paediatric е орална активна супстанција која со висок афинитет и селективност се врзува за рецепторот $CysLT_1$. Во клиничките студии, Montelukast Cipla® Paediatric примен со ниска доза од 5 mg, ја инхибира бронхоконстрикцијата предизвикана со инхалација на LTD_4 . Била забележана бронходилатација два часа по орална администрација. Бронходилататорниот ефект предизвикан од бета-агонистите е додаток на оној предизвикан од Montelukast Cipla® Paediatric. Третманот со Montelukast Cipla® Paediatric ја инхибира и раната и доцната бронхоконстрикција, што се должи на антигенот. Montelukast Cipla® Paediatric, спореден со плацебо, ги намалил еозинофилите во периферната циркулација кај возрасни и педијатриски пациенти. Во друга студија, терапијата со Montelukast Cipla® Paediatric значително го намалила бројот на еозинофили во дишните патишта (мерено во спутум) и во периферните крвни садови истовремено подобрувајќи ја контролата на клиничката астма.

Во студии со возрасни пациенти, Montelukast Cipla® Paediatric во доза од 10 mg, еднаш на ден, во споредба со плацебо, покажал значителни подобрувања во утринскиот FEV_1 (10,4% наспроти 2,7% промена од почетната вредност), АМ стапката на врвен експираторен проток (PEFR) (24,5 L/min наспроти 3,3 L/min промена од почетната вредност) и значително намалување на вкупната употреба на бета-агонисти (-26,1% наспроти -4,6% промена од почетната вредност). Резултатите во пријавените дневни и нокни симптоми на астма беа значително подобри во однос на плацебо.

Во студиите изведени кај возрасни е докажано дејството на Montelukast Cipla® Paediatric во дополнување на клиничкиот ефект на инхалаторните кортистероиди (% промена од почетната вредност за инхалиран беклометазон плус Montelukast Cipla® Paediatric наспроти беклометазон, соодветно за FEV_1 : 5,43% наспроти 1,04%; употреба на бета-агонист: -8,70% наспроти 2,64%). Споредено со инхалиран беклометазон (200 μ g два пати дневно со инхалатор), Montelukast Cipla® Paediatric покажал побрза иницијална реакција, иако за време на 12 неделната студија, беклометазон обезбедил поголем просечен ефект од третманот (% промена од почетната вредност за Montelukast Cipla® Paediatric наспроти беклометазон, соодветно за FEV_1 : 7,49% наспроти 13,3%; употреба на бета-агонист: -28,28% наспроти -43,89%). Меѓутоа, во споредба со беклометазон, висок процент на пациенти третирани со Montelukast Cipla® Paediatric постигнале слични резултати од лекувањето (пр. 50% од пациентите третирани со беклометазон постигнале подобрување во FEV_1 од речиси 11% или повеќе од почетната вредност, додека речиси 42% од пациентите третирани со Montelukast Cipla® Paediatric го имале истиот ефект).

Педијатриска популација:

Во осум неделна студија на педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години, Montelukast Cipla® Paediatric од 5mg еднаш на ден, во споредба со плацебо, значително ја подобрил респираторната функција (FEV_1 8.71% наспроти 4.16% промена од почетната вредност; АМ PEFR 27.9 L/min



наспроти 17.8 L/мин промена од почетната вредност) и се намалило 'како што требало' со употребата на бета-агонисти (-11.7% наспроти +8.2% промена од почетната вредност).

Клиничка ефикасност и безбедност

Во 12 месечна студија која ја споредува ефикасноста на Montelukast Cipla® Paediatric и инхалиран флутиказон во контрола на астмата кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 14 години со умерена постојана астма, Montelukast Cipla® Paediatric беше неинфериорен кон флутиказон во зголемување на процентот на денови без напади на астма (RFDs), почетната крајна точка. За време на 12 месечниот период на лекување, процентот на денови без напади на астма, се зголемил од 61,6 до 84,0 во групата на Montelukast Cipla® Paediatric, и од 60,9 до 86,7 во групата на флутиказон. Разликата помеѓу двете групи во средното зголемување на процентот на денови без напади на астма беше статистички значаен (-2,8 со 95% CI на -4,7, -0,9) но во рамките е предефиниран за да не биде клинички инфериорен. Обата лекови, Montelukast Cipla® Paediatric и флутиказон за време на 12 месечниот третман ги подобриле и секундарните варијабли за контрола на астма:

- Во Montelukast Cipla® Paediatric групата FEV₁ се зголемил од 1,83 L на 2,09 L а во флутиказон групата од 1,85 L на 2,14 L. Разликата помеѓу двете групи во средното зголемување на FEV₁ изнесувала -0,02L со 95% CI од 0,06, 0,02. Средното зголемување на FEV₁ од почетната вредност во % на предвиден FEV₁ изнесувало 0,6% во групата која примала Montelukast Cipla® Paediatric и 2,7% во групата која примала флутиказон. Разликата помеѓу во LS средната вредност од промената на основната вредност во % предвидениот FEV₁ е 2,2% со 95% CI од 3,6, -0,7.
- Регистриран е пад на процентот на денови со употреба на бета-агонисти од 38,0 на 15,4 во Montelukast Cipla® Paediatric групата на 12,8 во флутиказон групата. Разликата помеѓу двете групи во однос на процентот на денови без употреба на бета-агонист изнесувала 2,7 со 95% CI од 0,9, 4,5.
- Процентот на пациенти кои добиле напад на астма (напад на астма е период на егзацербација на симптомите на астма со потреба од апликација на орални стероиди, непланирана посета на доктор, посета на ургентен оддел или хоспитализација) изнесувал 32,2 во Montelukast Cipla® Paediatric групата и 25,6 во флутиказон групата; со 95% CI еднаков на 1,38 (1,04, 1,84)
- Процентот на пациенти кои примале системски кортистероиди за време на студијата изнесувал 17,8 во Montelukast Cipla® Paediatric групата и 10,5% во флутиказон групата. Разликата помеѓу двете групи во однос на ЛС изнесувала 7,3% со 95% CI од 2,9; 11,7.

Во 12-неделна студија спроведена кај возрастни пациенти регистрирана е значајна редукција на бронхоконструкцијата при напор (EIB) (максимален пад на FEV₁ од 22,33 во Montelukast Cipla® Paediatric групата наспроти 32,40 во плацебо групата; времето до враќање до 5% разлика од почетната вредност за FEV₁ изнесувало 44,22 мин наспроти 60,64 минути).

Овој ефект на Montelukast Cipla® Paediatric бил конзистентен за време на целата студија. Редукција на EIB била регистрирана и во краткотрајна студија кај педијатриски пациенти (максимален пад на FEV₁ од 18,27% наспроти 26,11% време на враќање до 5% од почетната вредност FEV₁ 17,76 мин наспроти 27,98 мин.). И во двете студии ефектот на лекот е забележан на крајот на еднодневниот интервал на дозирање.

Кај астматични пациенти со хиперсензитивност на аспирин кои се на конкоминантна терапија со инхалаторни и/или орални кортикостероиди, третманот со Montelukast Cipla® Paediatric спореден со плацебо, значајно ја подобрил контролата на симптомите на астма (FEV₁ 8,55% наспроти -1,74% со промена од почетната вредност и намалена потреба од бета-агонисти -27,78% наспроти 2,09% промена од почетната вредност).

5.2 Фармакокинетички карактеристики

Апсорпција: По орална употреба Montelukast Cipla® Paediatric брзо се апсорбира. Максимална концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува за три часа (T_{max}) по земање на филм обложена таблета од 10mg кај возрастни пациенти на гладно. Средната биорасположливост по орална употреба е 64%. Стандардниот оброк не влијае на биорасположливоста и C_{max}. Безбедноста и ефикасноста беа докажани во клинички испитувања со употреба на филм обложена таблета од 10mg независно од времето на оброк.



Максимална концентрација во плазмата се постигнува два часа по земање таблета за цваќање од 5mg кај возрасни пациенти, на гладно. Средната биорасположливост е 73% и се намалува на 63% доколку лекот се зема со храна.

Дистрибуција: Над 99% од Montelukast Cipla® Paediatric се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција при стабилна состојба во плазмата е околу 8-11 литри. Студиите изведени кај стаорци со примена на радиоактивен Montelukast Cipla® Paediatric укажуваат на минимална дистрибуција преку крвно-мозочната бариера. Понатаму, 24 часа по земањето на дозата регистрирана е минимална концентрација на радиоактивна материја во останатите ткива.

Биотрансформација: Montelukast Cipla® Paediatric се метаболизира екстензивно. Во студиите изведени со примена на терапевтски дози од лекот кај возрасни и деца, за време на стабилна состојба не се откриени метаболити во плазмата.

Цитохром P450 2C8 е главниот ензим во метаболизмот на Montelukast Cipla® Paediatric. Дополнително, CYP 3A4 и 2C9 може малку да придонесат, иако итраконазолот, инхибитор на 3A4, се покажа дека не ги менува фармакокинетичките варијабилности на Montelukast Cipla® Paediatric кај здрави пациенти кои примале 10mg Montelukast Cipla® Paediatric дневно. Врз основа на резултатите од *in vitro* студиите на микросоми во човековиот црн дроб, терапевтските концентрации Montelukast Cipla® Paediatric во плазмата не ги инхибираат цитохромите P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, или 2D6. Придонесот на метаболитите кон терапевтскиот ефект на Montelukast Cipla® Paediatric е минимален.

Елиминација: Плазматскиот клиренс на Montelukast Cipla® Paediatric кај возрасни пациенти е околу 45 ml/min. По орална употреба на радио-означен Montelukast Cipla® Paediatric, 86% од радиоактивноста била пронајдена во петдневната колекција на фецес, а <0,2 во урината. Овој податок заедно со податоците за оралната биорасположливост на Montelukast Cipla® Paediatric укажуваат дека лекот и неговите метаболити се елиминираат речиси исклучиво преку жолчката.

Ренално и хепатално оштетување: Нема потреба од приспособување на дозата кај постари и пациенти со слабо до умерено хепатално оштетување. Не се изведени студии со примена на лекот кај пациенти со ренално оштетување. Бидејќи Montelukast Cipla® Paediatric и неговите метаболити се елиминираат преку жолчката, нема потреба од приспособување на дозата кај пациенти со ренално оштетување. Нема податоци за фармакокинетиката на Montelukast Cipla® Paediatric кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh поени >9).

При употреба на високи дози Montelukast Cipla® Paediatric (20 и 60 пати повисоки од препорачаната доза за возрасни), забележан е пад на плазматската концентрација на теофилин. Овој ефект не е забележан при употреба на препорачаната доза од 10mg, еднаш на ден.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Во студиите за токсичност изведени кај животни забележани се минимални, транзиторни промени на серумскиот АЛТ, гликоза, фосфор и триглицериди. Симптоми на токсичност кај животни биле: зголемено лачење на плунка, гастро-интестинални симптоми, воденикава столица и јонски дисбаланс. Овие несакани дејства се јавуваат со изложување на дози кои доведуваат до 17 пати повисока системска изложеност при употреба на клиничката доза. Кај мајмуни, несакани дејства се јавуваат по земање доза од 150 mg/kg/дневно (>232 пати повисока изложеност од системска изложеност при клиничка употреба на лекот). Во студиите на животни, Montelukast Cipla® Paediatric не влијаел врз плодноста или способноста за репродукција со системска изложеност која ја надминува клиничката системска изложеност за повеќе од 24 пати. Во студија за плодност кај женки на стаорци со примена на доза од 200mg/kg/дневно (>69 пати повисока изложеност од клиничката системска изложеност) регистрирано е мало намалување на телесната тежина кај младенчињата. Во студиите со зајаци, повисока инциденца на нецелосна осификација во однос на контролните животни е забележана кај системска изложеност >24 пати од клиничката системска изложеност. Не е регистрирана појава на абнормалности кај стаорци. Montelukast Cipla® Paediatric ја минува плацентата и се лачи во мајчиното млеко кај животни.

Не се регистрирани смртни случаи по една орална употреба на Montelukast Cipla® Paediatric натриум во дози до 5000 mg/kg кај глувци и стаорци (15000 mg/m² и 3000 mg/m² кај глувци и стаорци, соодветно). Оваа доза е еднаква на 25.000 пати од препорачаната дневна доза кај возрасни пациенти (пресметана според пациент со телесна тежина од 50kg).



Montelukast Cipla® Paediatric во дози до 500mg/kg/дневно (околу >200 пати повисока изложеност од клиничката системска изложеност) нема фотокосично дејство кај глумци за UVA, UVB или видливиот светлосен спектар.

Montelukast Cipla® Paediatric не манифестира мутагено дејство во *ин vitro* и *ин vivo* тестовите, ниту туморогено дејство кај глодачи.

6 Фармацевтски карактеристики

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропил целулоза (E463)
Црвен железо оксид (E172)
Кроскармелоза натриум

Вкус на цреша (содржи малтодекстрин (пченка) природна идентична супстанција за ароматизација, гума акација (E 414), пропилен гликол, подготовка за ароматизација и природна супстанција за ароматизација)
Аспартам (E951)
Магнезиум стеарат

6.2 Некомпатибилност

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години

6.4 Начини на чување

Чувајте го во оригиналното пакување со цел да се заштити од светлина и влага.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Пакуван е во ориентиран полиамид/PVC/Алуминиумско пакување во блистери кое содржи 28 таблети.

6.6 Посебни мерки на претпазливост за исфрлање и друго ракување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните прописи.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

Европа Лек Фарма ДООЕЛ
Ул. Јадранска Магистрала бр.31
1000 Скопје, Р.Македонија

8 БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ:

9 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВУВАЊЕ НА ОДОБРЕНИЕТО

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ



