

CP

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Alvokast® 10 mg, филм-обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една филм-обложена таблета Alvokast® содржи монтелукаст натриум еквивалентен на 10 mg монтелукаст.

Екципиенси со познат ефект: Една филм-обложена таблета Alvokast® содржи 89.30 mg лактоза монохидрат и 12 mg лецитин (соја).

За целата листа на помошни супстанции погледнете во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети.

Беж, округли, биконвексни филм-обложени таблети.

4. КЛИНИЧКИ СВОЈСТВА

4.1 Терапевтски индикации

- Alvokast® се употребуваат во лекувањето на астма како дополнителна терапија кај воозрасни и адолесценти на возраст над 15 години со слаба до умерена перзистентна астма кај кои не е постигната соодветна клиничка контрола на болеста со инхалаторни кортикостероиди и со примена на бета-агонисти со краткотрајно дејство. Кај пациентите со астма, кои се на терапија со Alvokast® лекот помага и во олеснување на симптомите на сезонски алергиски ринитис
- Alvokast® се индицирани и во профилакса на астма кај која доминантна компонента е бронхоконстрикција при напор.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање:

Препорачана доза од Alvokast® кај пациенти на возраст над 15 години со астма или со астма и конкомитантен сезонски алергиски ринитис е една филм-обложена таблета, еднаш на ден (навечер).

Општи препораки

Терапевтскиот ефект на Alvokast® врз параметрите за контрола на астма се јавува уште првиот ден од терапијата. Alvokast® 10 mg филм-обложени таблети може да се земаат со или без храна.

На пациентите им се препорачува да продолжат да ги земаат Alvokast® и во случај кога нивната болест е под контрола, како и за време на влошување на симптомите



Handwritten signature

на астма. Alvokast® не треба да се употребува истовремено со други медицински производи кои ја содржат истата активна супстанција-монтелукаст.

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

Третманот со Alvokast® во однос на другите третмани за астма

Alvokast® може да се додаде на постоечкиот терапевтски режим на пациентот.

Инхалаторни кортикостероиди

Alvokast® може да се применува како дополнителна терапија кај пациенти кај кои не е постигната соодветна клиничка контрола на болеста со инхалаторни кортикостероиди и со примена на бета-агонисти со краткотрајно дејство. Alvokast® не смее да биде се користи како замена за кортикостероиди за инхалација (видете дел 4.4).

Други достапни дози/фармацевтски форми:

Достапни се таблети од 10 mg за пациенти на возраст над 15 години и постари пациенти.

Достапни се таблети за цвакање од 5 mg за педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години.

Достапни се таблети за цвакање од 4 mg за педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години.

Начин на администрација:

Таблетите се наменети за перорална употреба.

Таблетата треба да се проголта со доволна количина на течност.

4.3 Контраиндикации

- Позната пречувствителност на активната супстанција, соја, кикирики и на некоја од помошните супстанции на лекот наведени во делот 6.1.

4.4 Предупредување и мерки на претпазливост

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не го употребуваат Alvokast® за третман на акутен напад на астма и секогаш да ја имаат достапна соодветната терапија намената за оваа ситуација. При акутен напад на астма треба да се аплицираат 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 доктор.

Alvokast® не смее да се користи како замена за инхалаторни или перорални кортикостероиди. Нема податоци кои укажуваат дека дозата на перорални кортикостероиди треба да се намали при нивна ко-администрација со Alvokast®.

Во ретки случаи кај пациентите на терапија со лекови против астма (вклучувајќи го и Alvokast®) може да се јави системска еозинофилија, која во некои случаи се манифестира со васкулитис сличен на Churg-Strauss синдром (состојба која се третира со системски кортикостероиди). Овие случаи обично, но не секогаш се асоцирани со редукција на дозата или прекин на третманот со перорални

кортикостероиди. Не е исклучена, но не е ни потврдена можноста терапијата со антагонисти на леукотриен да е асоцирана со појава на Chrug-Strauss синдром. Докторот кој го води лекувањето треба да внимава на појавата на еозинофилија, вскулитисен исип, егзацербација на белодробните симптоми, појава на срцеви компликации и/или невропатија. Доколку кај пациентот се јават овие симптоми, неговата состојба и терапевтскиот режим треба внимателно да се проценат.

Пациентите со астма сензитивна на аспирин за време на третманот со Alvokast® треба да продолжат да избегнуваат примена на аспирин или други НСАИЛ.

Alvokast® содржи лактоза. Лекот не треба да се применува кај пациенти со итолерианција на галактоза, Lapp-лактаза дефициенција или синдром на малапсорпција на гликоза-галактоза.

Производите кои содржат соја предизвикуваат алергиски реакции (вклучувајќи тешки анафилактични реакции) кај пациенти кои се алергични на соја. Пациентите со позната преосетливост на протеин од кикирики се со зголемен ризик од појава на тешки алергиски реакции при апликација на препарати кои содржат соја.

4.5.Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Alvokast® може да се аплицира во комбинација со други лекови кои рутински се применуваат во профилакса и долготрајна терапија на астма. Во студиите за интеракција, монтелукаст аплициран во препорачаната доза за клиничка употреба не покажа клинички сигнификантно дејство врз фармакокинетиката на следните лекови: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Беше регистрирано намалување од околу 40% на површината под кривата на плазматската концентрација (AUC) на монтелукаст при негова ко-администрација со фенобарбитол. Монтелукаст се метаболизира преку CYP 3A4, 2C8 и 2C9 и заради тоа при негова ко-администрација со индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 како фенитоин, фенобарбитал и рифампицин, треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост (посебно кај педијатриски пациенти!).

Влијание на монтелукаст врз дејството на други лекови

In vitro студиите укажуваат дека монтелукаст е потентен инхибитор на CYP 2C8. Податоците од клиничка студија за интеракција со примена на монтелукаст и розиглитазон (типичен претставник на лекови кои се метаболизираат преку CYP 2C8) укажуваат дека монтелукаст не го инхибира CYP 2C8 во *in vivo* услови. Поради тоа, не се очекува монтелукаст да влијае врз метаболизмот на лекови кои се метаболизираат преку овој ензим (на пример паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro студиите покажуваат дека монтелукаст е супстрат на CYP 2C8 и во многу помалку сигнификантен степен на CYP 2C9 и 3A4. Во клиничка интеракција лек-лек студии во кои се вклучени монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на двата CYP 2C8 и CYP 2C9) гемфиброзил ја зголемува системската изложеност на монтелукаст за 4.4 пати. Не е потребно рутинско прилагодување на дозата на монтелукаст при ко-администрација на гемфиброзил или други можни инхибитори на CYP 3A4, но докторите треба да се свесни за можноста од зголемување на несаканите дејства.



Врз основа на податоци од *in vitro* студиите, не се предвидени клинички важни интеракции на лековите со помалку потентни инхибитори од CYP 2C8 (пр. триметоприм). Ко-администрација на монтелукаст со итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, резултира со не-сигнификантно покачување на системската изложеност на монтелукаст.

4.6.Фертилност, бременост и лактација

Бременост

Анималните студии не укажуваат на штетно дејство на монтелукаст врз бременоста или ембрио-феталниот развој. Ограничените податоци од примена на лекот за време на бременост не укажуваат на каузална поврзаност помеѓу апликацијата на монтелукаст и појавата на малформации (на пример дефекти на екстремитетите) кои се ретко пријавени по пуштање на лекот во промет.

Монтелукаст може да се употребува за време на бременост само доколку има јасна индикација за негова примена.

Доење

Студиите изведени кај стаорци покажуваат дека монтелукаст се излачува во млекото на стаорци (видете дел 5.3). Нема податоци дали лекот се излачува во мајчиното млеко.

Монтелукаст може да се употребува за време на доење само доколку има јасна индикација за негова примена.

4.7.Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Иако не се очекува монтелукаст да влијае врз врз способноста за возење и управување со машини, пријавени се ретки случаи на појава на вртоглавица и замаеност.

4.8.Несакани ефекти

Беа изведени клинички студии за проценка на монтелукаст и тоа:

- Филм-обложените таблети од 10 mg беа проценети кај околу 4000 астматични пациенти на возраст од 15 години и повеќе;
- Филм-обложените таблети од 10 mg беа проценети кај околу 400 пациенти со астма и сезонски алергиски ринитис на возраст од 15 години и повеќе;
- Таблетите за цвакање од 5 mg беа проценети кај околу 1750 педијатриски астматични пациенти на возраст од 6-14 години;
- Таблетите за цвакање од 4 mg беа проценети кај 851 педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години.

За време на на клиничките студии беа пријавени следните несакани дејства кои се асоцирани со примената на лекот и често ($>1/100$ до $<1/10$) и со поголема фреквенција се јавуваат кај пациенти на терапија со монтелукаст во однос на плацебо:



Класи на органи и системи/ несакано дејство	пациенти на возраст од 15 години и повеќе (2 студии од 12 недели; n=795)	педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години (1 студија од 8 недели; n=201) (2 студии од 56 недели; n=615)	педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години (1 студија од 12 недели; n=461) (1 студија од 48 недели n=278)
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	главоболка	
Нарушувања на гастроинтестиналниот систем	абдоминална болка		абдоминална болка
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација			жед

Во клиничките испитувања за долготрајна примена на лекот со вклучен ограничен број на пациенти (траење на студијата: до 2 години за возрасни пациенти и до 12 месеци за педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години) нема промени во безбедносниот профил на лекот.

Целокупно, 502 педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години беа на терапија со монтелукаст со времетраење од најмалку 3 месеци, 338 го примаа лекот 6 месеци или повеќе и 534 пациенти 12 месеци или повеќе. Нема промена во безбедносниот профил на лекот при негова долготрајна примена.

По пуштање на лекот во промет беа пријавени следните несакани дејства:

Несаканите реакции кои се пријавени при употреба по пуштање на лекот во промет се наведени во следнава табела според класата на органи и системи, терминологија на несакани дејства. Категориите за зачестеност се предвидени врз основа на релевантни клинички студии.

Класи на органи и системи	Несакани дејства, терминологија	Категорија на зачестеност*
Инфекции и инфестинации	Горни респираторни инфекции †	Многу чести
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Зголемена склоност кон крварење.	Ретки
Нарушувања на имуниот систем	Реакции на преосетливост вклучувајќи анафилакса хепатална еозинофилна инфилтрација.	Повремени Многу ретки



Психијатриски нарушувања	Абнормалност на сонот вклучувајќи кошмари, несоница, сомнабулизам, анксиозност, агитација која вклучува агресивно однесување, депресија, психомоторна хиперактивност (вклучувајќи иритабилност, немир, вознемиреност асоцирана со агресивно однесување, тремор)	Повремени
	напушување на вниманието, нарушување во помнењето	Ретки
	халуцинации, дезориентација, суицидни мисли и однесување (суицидност)	Многу ретки
Нарушувања на нервниот систем	Вртоглавица, замаеност, парестезија/хипоестезија, напади	Повремени
Нарушувања на срцето	Палпитации	Ретки
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања:	епитакса	Повремени
	Churg-Strauss Syndrome (CSS) (видете дел 4.4)	Многу ретки
Гастроинтестинални нарушувања	дијареа†, наузеа†, повраќање†	Чести
	Сува уста, диспепсија	Повремени
Нарушувања на хепатобилијарниот систем	Зголемена концентрација на серумските трансаминази (АЛТ, АСТ)	Чести
	хепатитис (вклучувајќи холестатски, хепатоцелуларен и мешан-повреди на црн дроб).	Многу ретки
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	осип†	Чести
	Модринки, уртикарија, пруротус	Повремени
	ангиодем	Ретки
	erythema nodosum, erythema multiforme	Многу ретки



Нарушувања на мускулите, коските и сврзното ткиво	Артралигија, мијалгија вклучувајќи грчеви во мускулите	Повремени
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	пирексија†	Чести
	Астенија/слабост, малаксаност, едем	Повремени
*Категорија на зачестеност: Терминологија дефинирана за секоја појава на несакано дејство, пријавена според инциденцата во базата на податоци од клиничките испитувања: Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), Повремени ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$), Многу ретки ($< 1/10,000$). †Овие несакани реакции се пријавени како Многу чести кај пациенти кои примале монтелукаст, но биле исто така пријавени како Многу чести кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања. ‡ Овие несакани реакции се пријавени како Чести кај пациенти кои примале монтелукаст, но биле исто така пријавени како Чести кај пациенти кои примале плацебо во клинички испитувања.		

Пријавување на суспектни несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца

4.9.Предозирање

Симптоми

Нема специфични податоци за третман на предозирање со монтелукаст. Во студии за хронична астма монтелукаст бил аплициран кај возрасни пациенти во доза до 200 mg/ден, во период од 22 недели, а во краткотрајни студии со времетраење од околу 1 недела лекот бил аплициран во доза до 900 mg /ден.. Податоците од овие студии не укажуваат на клинички сигнификантни несакани дејства на лекот.

Пријавени се случаи на акутно предозирање со монтелукаст по пуштање на лекот во промет и за време на клиничките испитувања. Овие случаи се регистрирани кај возрасни и педијатриски пациенти со примена на доза од 1000 mg (околу 61 mg/kg кај дете на возраст од 42 месеци). Резултатите од клиничките и лабораториските анализи беа конзистентни со безбедносниот профил на лекот кај возрасни и педијатриски пациенти. Во поголемиот број на случаи на предозирање не се пријавени несакани дејства.

Најчесто пријавените несакани дејства соодветствуваат со безбедносниот профил на монтелукаст и вклучуваат абдоминална болка, сомнолентност, жед, главоболка и психомоторна хиперреактивност.

Нема податоци дали монтелукаст може да се одстрани со перитонеална или хемодијализа.



5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: други системски лекови за обструктивни болести на дишните патишта, антагонисти на рецепторите за леукотриен.

АТС код: R03D C03

Системските леукотриени (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) се потентни инфламаторни еикозаноиди кои се ослободуваат од различни клетки (вклучувајќи ги маст клетките и еозинофилите). Овие важни про-астматични медијатори се врзуваат за цистеинил леукотриенските рецептори (CysLT). CysLT тип 1 рецепторот ($CysLT_1$) се наоѓа во дишните патишта кај луѓе (вклучувајќи ги и мазните мускулни влакна и макрофагите во дишните патишта) и на други проинфламаторни клетки (вклучувајќи ги еозинофилите и одредени миелоидни матични клетки). $CysLT_s$ е асоциран со појавата на астма и алергиски ринитис. Кај пациенти со астма, леукотриените доведуваат до бронхоконстрикција, мукозна секреција, зголемена васкуларна пермеабилност и еозинофилна миграција што резултира со опструкција на дишните патишта. Кај пациенти со алергиски ринитис, по експозиција на алергени, $CysLT_s$ се ослободуваат од назалната мукоза за време на обете фази (рана и доцна фаза) и се асоцирани со појавата на симптоми на ринитис. Докажано е дека при провокација со внес на $CysLT_s$ интраназално, се зголемува отпорот на проток на воздух во носот и се јавуваат симптоми на назална опструкција.

Монтелукаст е перорална активна супстанција која со висок афинитет и селективност се врзува за $CysLT_1$ рецепторот. Во клиничките студии монтелукаст применет во ниска доза (5 mg) ја инхибира бронхоконстрикцијата предизвикана со инхалација на LTD_4 . Бронходилататорниот ефект се јавува во период од 2 часа по перорална апликација. Бронходилататорниот ефект на бета-агонистите е адитивен на ефектот на монтелукаст. Тертманот со монтелукаст ја инхибира како раната така и доцната бронхоконстрикција. Монтелукаст ги намалил еозинофилите во периферната циркулација кај возрасни и педијатриски пациенти во однос на плацебо. Во друга студија, терапијата со монтелукаст значајно го редуцирала бројот на еозинофили во дишните патишта (мерено во спутум) и во периферната циркулација со подобрување на клиничките симптоми на астма. Кај возрасни и педијатриски (2-14 години) пациенти монтелукаст спореден со плацебо, го редуцирал бројот на еозинофили во периферната циркулација со подобрување на клиничките симптоми на астма.

Во студија со возрасни пациенти, монтелукаст во доза од 10 mg, еднаш на ден, спореден со плацебо, значајно ги подобрил: утринскиот FEV_1 (10.4% наспроти 2.7% промена од почетната вредност), АМ PEFR (24.5 L/мин наспроти 3.3 L/мин промена од почетната вредност) и значајно ја намалил употребата на бета-агонисти (-26.1% наспроти -4.6% промена од почетната вредност). Регистрирано е и значајно поголемо подобрување на пријавените дневни и ноќни симптоми на астма во однос на плацебо.

Во студиите изведени кај возрасни пациенти беше докажано дејството на монтелукаст во дополнување на клиничкиот ефект на инхалаторните кортикостероиди (% промена од почетната вредност за инхалиран беклометазон



плус монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV_1 : 5.43% наспроти 1.04%; употреба на бета-агонист: -8.70% наспроти 2.64%). Третманот со монтелукаст покажан побрз почетен одговор во однос на инхалаторен беклометазон (200 mcg, два пати на ден), но за време на 12 неделната студија беклометазон имаше поголем просечен тераписки ефект (% промена од почетната вредност за монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV_1 : 7.49% наспроти 13.3%; употреба на бета-агонист: 28.28% наспроти -43.89%). Споредено со беклометазон, кај висок процент од пациентите третирани со монтелукаст беше регистриран сличен клинички одговор (на пример 50% од пациентите кои примиле беклометазон имаа подобрување на FEV_1 за околу $\geq 11\%$ од почетната вредност; истиот ефект беше регистриран кај 42% од пациентите кои примиле монтелукаст). Беше изведена клиничка студија за да се процени ефикасноста на монтелукаст во олеснување на симптомите на алергиски ринитис кај астматични пациенти на возраст ≥ 15 години со конкомитантен сезонски алергиски ринитис. Во оваа студија, монтелукаст во дневна доза од 10 mg спореден со плацебо, доведе до статистички сигнификантно подобрување на дневниот скор на симптомите при ринитис. Дневниот скор на симптоми на ринитис претставуваат просек од дневните назални симптоми (средна вредност од назална конгестија, ринореа, кивање, чешање на носот) и нокните симптоми (средна вредност од назална конгестија по будење, потешкотија при заспивање и нокни будења). Споредено со плацебо, беше регистрирано значајно подобрување при евалуација на целокупната состојба од страна на пациентите и докторите кои го водат лекувањето. Во оваа студија не беше примарна цел евалуацијата на ефикасноста на лекот во подобрување на симптомите на астма.

Во 8-неделна студија спроведена кај педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години, монтелукаст во доза од 5 mg, еднаш на ден значајно ја подобри респираторната функција (FEV_1 8.71% наспроти 4.16% промена од почетната вредност; AM PEFR 27.9 L/мин наспроти 17.8 L/мин промена од почетната вредност) и ја намали потребата од бета-агонисти (-11.7% наспроти 8.2% промена од почетната вредност) во однос на плацебо.

Во 12-неделна студија спроведена кај возрасни пациенти беше регистрирана значајна редукција на бронхоконстрикцијата при напор (EIB) (максимален пад на FEV_1 од 22.33% во монтелукаст групата наспроти 32.40% во плацебо групата; времето до враќање до 5% разлика од почетната вредност за FEV_1 беше 44.22 мин наспроти 60.64 минути). Овој ефект на монтелукаст беше конзистентен за време на целата студија. Редукција на EIB беше регистрирана и во краткотрајна студија кај педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години (максимален пад на FEV_1 од 18.27% во монтелукаст групата наспроти 26.11% во плацебо групата; времето до враќање до 5% разлика од почетната вредност за FEV_1 беше 17.76 мин наспроти 27.98 минути). И во двете студии ефектот на лекот беше забележан на крајот од едnodневниот интервал на дозирање.

Кај астматични апциенти со хиперсензитивност на аспирин кои се на конкомитантна терапија со инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, третманот со монтелукаст спореден со плацебо, значајно ја подобрил контролата на симптомите на астма (FEV_1 8.55% наспроти -1.74% промена од почетната вредност).



намалена потреба од бета-агонисти -27.78% наспроти 2.09% промена од почетната вредност)

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

По перорална апликација монтелукаст брзо се ресорбира. Максимална концентрација во плазмата (C_{max}) се постигнува 3 часа (T_{max}) по апликација на филм-обложена таблета од 10 mg кај возрасни пациенти на гладно. Средната биорасположивост по перорална апликација е 64%. Стандардниот оброк не влијае врз биорасположивоста и C_{max} . Безбедноста и ефикасноста беа докажани во клинички испитувања со апликација на филм-обложена таблета од 10 mg независно од времето на земање на оброк.

Максимална концентрација во плазмата се постигнува 2 часа по апликација на таблета за цвакање од 5 mg кај возрасни пациенти на гладно. Средната биорасположивост по перорална апликација е 73% и се намалува на 63% доколку лекот се зема со храна.

Дистрибуција

Над 99% од монтелукаст се врзува за плазматските протеини. Волуменот на дистрибуција при стабилна концентрација во плазмата е околу 8-11 L. Студиите изведени кај стаорци со примена на радиоактивен монтелукаст укажуваат на минимална дистрибуција преку крвно-мозочната бариера. 24 часа по апликација на дозата регистрирана е минимална концентрација на радиоактивна материја во останатите ткива.

Биотрансформација

Монтелукаст подлежи на екстензивен метаболизам. Во студиите изведени со примена на терапевтски дози од лекот кај возрасни и деца, за време на "steady state" не може да се детектираат метаболити во плазмата.

Ин витро студиите со хумани хепатални микрозоми укажуваат дека во метаболизмот на монтелукаст учествуваат цитохром P450 3A4, 2A6 и 2C9. Во истите студии беше докажано дека плазматската концентрација на монтелукаст при примена на терапевтски дози не ги инхибира цитохром P450 3A4, 2A6, 1A2, 2C19, 2D6 или 2C9.

Метаболитите на монтелукаст имаат минимален терапевтски ефект.

Елиминација

Плазматскиот клиренс на монтелукаст кај возрасни пациенти е околу 45 ml/мин. По перорална апликација на монтелукаст маркиран со радиоактивна супстанција, 86% од радиоактивноста беше измерена во пет дневната колекција на фецес, а <0.2% во урината. Овој податок заедно со податоците за пероралната биорасположивост на монтелукаст укажуваат дека лекот и неговите метаболите се елиминираат речиси исклучиво преку жолчката.

Карактеристики на пациенти:



Нема потреба од прилагодување 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; монтелукаст и неговите метаболити се елиминираат перку жолчката и поради тоа нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти со ренално оштетување. Нема податоци за фармакокинетиката на монтелукаст кај пациенти со тешка хепатална инсуфициенција (Child-Pugh резултат >9).

При апликација на високи дози од монтелукаст (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 10 mg, еднаш на ден.

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Во студиите за токсичност изведени кај животни забележани се минимални, транзиторни промени на серумскиот АЛТ, гликоза, фосфор и триглицериди. Симптоми на тоскичност кај животни беа: зголемено лачење на плунка, гастроинтестинални симптоми, воденикава столица и јонски дисбаланс. Овие несакани дејства се јавуваат со изложување на дози кои доведуваат до 17 пати повисока системска изложеност од системската изложеност при апликација на терапевтски дози. Кај мајмуни, несакани дејства се јавуваат по апликација на доза од 150 mg/kg/ден (>232 пати повисока изложеност од системска експозиција при клиничка употреба на лекот).

Во анималните студии, со примена на доза која доведува до системска изложеност за 24 пати повисока од изложеноста при апликација на терапевтски дози не е регистрирано дејство врз фертилитетот или репродуктивните способности. Во студија за фертилност кај женки на стаорци со примена на доза од 200 mg/kg/ден (>69 пати повисока изложеност од клиничката системска експозиција) регистрирано е мало намалување на телесната тежина на младенчињата. Во студиите со зајаци при системска експозиција за 24 пати повисока од клиничката системска експозиција, забележана е повисока инциденца на нецелосна осификација во однос на контролните животни. Не е регистрирана појава на абнормалности кај стаорци. Монтелукаст ја минува плацентраната бариера и се излучува во мајчиното млеко.

Не се регистрирани смртни случаи по единечна перорална апликација на монтелукаст натриум во дози до 5000 mg/kg кај глувци и стаорци (15000 mg/m² и 30000 mg/m² кај глувци и стаорци, соодветно). Ова е максимална испитана доза и е за 25000 пати повисока од препорачаната дневна доза кај возрасни пациенти (пресметана според пациент со телесна тежина од 50 kg).

Монтелукаст во дози до 500 mg/kg/ден (околу >200 пати повисока изложеност од клиничката системска експозиција) нема фототоксично дејство кај глувци за UVA, UVB или видливиот светлосен спектар. Монтелукаст не покажа мутагено дејство во *ин витро* и *ин vivo* тестовите ниту туморогено дејство кај глодари.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА



6.1 Екципиенси

Јадро на таблетата :

- Микрокристална целулоза
- Лактоза монохидрат
- Кроскармелоза натриум
- Хидроксипропил целулоза
- Магнезиум стеарат

Филм-обложување:

- Поливинил алкохол
- Титаниум диоксид
- Талк
- Црвен железно оксид
- Жолт железно оксид
- Лецитин
- Гума ксантан (xanthan gum).

6.2 Инкомпатибилност

Нема податоци за инкомпатибилност.

6.3 Рок на употреба

36 месеци.

Производот мора се употреби пред истекот на рокот на употреба назначен на пакувањето.

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Да се чува во оригиналното пакување заштитен од светлина и влага.

6.5 Пакување

Кутија со PA/ALL/PVC алуминиумски блистери.

Достапни се пакувања со: 28 таблети.

6.6 Упатство за ракување со отпадниот материјал

Секоја неупотребена количина од лекот треба да се уништи во согласност со локалните законски прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Алвоген д.о.о Барице-Преставништво Скопје

Ул. Козара 13 А

1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

15-2280/11

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ ЗА ПУШТАЊЕ ВО ПРОМЕТ/ОБНОВА НА РЕШЕНИЕТО



01.09.2011

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Април, 2016

