

Предлог текст на
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

MONTELUKAST ACTAVIS 4 mg
Montelukast
таблети за цвакање

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

MONTELUKAST ACTAVIS 4 mg таблети за цвакање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една Montelukast Actavis 4 mg таблета за цвакање содржи монтелукаст натриум еквивалентно на 4 mg монтелукаст.

Експципиенти:

Секоја Montelukast Actavis 4 mg таблета за цвакање содржи 3,6 mg лактоза монохидрат и 1,2 mg аспартам.

За комплетната листа на експципиенти види дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета за цвакање

Розова, шарени, овални, биконвексни таблети со M4 врежани на едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цвакање е индициран за третман на астма како дополнителна терапија кај пациенти на возраст од 2 до 5 години со блага 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 по потреба.

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цвакање исто така, може да биде опција за алтернативен третман наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди за 2-5 години стари пациенти со лесна упорна астма кои немаат поновата историја на сериозни напади на астма кои бараат употреба на орални кортикостероиди, и кои покажале дека не се способни за користење на инхалаторни кортикостероиди (види секција 4.2).



Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање е исто така индициран и во профилакса на астма кај пациенти на возраст од 2 години или постари кај кои доминантна компонента е бронхоконстрикција при напор.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Начин на администрација

За перорална употреба. Таблетата треба да се изваќа.

Овој лек може да се даде на дете под надзор на возрасен. Доза за педијатриски пациенти 2-5 години е една таблета за цваќање од 4 mg дневно земена во вечерните часови. Ако се земаат во близина на оброк, Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање треба да се земат 1 час пред или 2 часа по храна. Не е потребно прилагодување на дозата во оваа возрастна група. Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање не се препорачливи под 2 годишна возраст.

Општи препораки

Терапевтскиот ефект на Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање врз параметрите за контрола на астма се јавува уште првиот ден од терапијата. На пациентите им се препорачува да продолжат да ги земаат Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање и во случај кога нивната болест е под контрола, како и за време на влошување на симптомите на астма.

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

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање како опција за алтернативен третман наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди за лесна, упорна астма:

Montelukast не се препорачува како монотерапија кај пациенти со умерена упорна астма. Употребата на montelukast како опција за алтернативен третман наместо ниски дози на инхалаторни кортикостероиди за деца со лесна упорна астма само треба да се земе во предвид само за пациенти кои немаат поновата историја на сериозни напади на астма кои бараат употреба на орални кортикостероиди и кои покажале дека не се способни да користат инхалаторни кортикостероиди (види секција 4.1). Лесна упорна астма е дефинирана како симптоми на астма повеќе од еднаш неделно, но помалку од еднаш дневно, ноќни симптоми повеќе од два пати месечно, но помалку од еднаш неделно, нормална функцијата на белите дробови помеѓу епизодите. Ако задоволителна контрола на астмата не е постигната при следењето (обично во рок од еден месец), треба да се разгледа потребата за дополнителна или различна анти-воспалителна терапија врз основа на скалестиот систем за терапија на астма. Пациенти треба периодично да се оценуваат за нивната контрола на астмата.

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање како профилакса на астма за 2-5 години стари пациенти кај кои преовладувачка компонента е бронхоконстрикција индуцирана при напор:

Кај 2-5 години стари пациенти, бронхоконстрикција индуцирана при напор може да биде



доминантна манифестација на упорна астма која бара третман со инхалаторни кортикостероиди. Пациентите треба да се оценуваат по 2-4 недели од третманот со montelukast. Ако задоволителен одговор не е постигнато, дополнителна или различна терапија треба да се земе во предвид.

Терапија со Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање во однос на други третмани за астма

Кога третманот со Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање се користи како додатна терапијата за инхалаторни кортикостероиди Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање не треба нагло да се замена за инхалаторни кортикостероиди (види секција 4.4).

За други возрастни групи, други јачини и фармацевтски форми на montelukast можат да бидат достапни.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

Преосетливост кон активната супстанца или било која друга помошна компонента.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Пациентите треба да се советуваат никогаш да не употребуваат орален montelukast 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.

Montelukast не треба да е нагла замена за инхалирачки или орални кортикостероиди.

Нема податоци кои укажуваат дека дозата на перорални кортикостероиди треба да се намали при нивна коадминистрација со Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање.

Во ретки случаи кај пациентите на терапија со лекови против астма (вклучувајќи го и монтелукаст) 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 Churg-Strauss синдром. Докторот кој го води лекувањето треба да внимава на појавата на еозинофилија, васкулитисен 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.

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање содржат аспартам, извор на фенилаланин. Можат да бидат штетни за луѓе со фенилкетонурија.



Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на неподносливост на галактоза, Lapp lactase дефицит или глюкозо-галактозна малапсорбиција не треба да го земаат овој лек.

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Регистрирано е 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 и заради тоа при негова коадминистрација со индуктори на CYP 3A4 како фенитоин, фенобарбитал и рифампицин, треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост посебно кај педијатриски пациенти.

Montelukast 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.

In vitro студиите укажуваат дека монтелукаст е potentен инхибитор на CYP 2C8. Меѓутоа, 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).

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

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.

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање 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.

Montelukast Actavis 4 mg таблети за цваќање може да се употребува за време на доење само доколку има јасна индикација за негова примена.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ 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 зашеметеност.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Монтелукаст е евалуиран во клинички студии кои вклучувале:

- Филм-обложените таблети од 10 mg се испитувани кај околу 4000 пациенти на возраст од 15 години и повеќе;
- Таблетите за цваќање од 5 mg се испитувани кај околу 1750 педијатриски пациенти на возраст од 6-14 години;
- Таблетите за цваќање од 4 mg се испитувани кај околу 851 педијатриски пациенти на возраст од 2-5 години;

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

Класи на органи и системи	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 2-15 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) не се регистрирани промени во безбедносниот профил на лекот.

Кумулативно, 502 педијатриски пациенти на возраст од 2 до 5 години биле третирани со монтелукаст во тек на најмалку 3 месеци, 338 во тек на 6 месеци или подолго и 534 пациенти во тек на 12 месеци или подолго. При продолжената употреба на лекот, не се променил безбедносниот профил кај овие пациенти.

Во текот на пост-маркетиншкиот период се регистрирани следните несакани дејства:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем: тенденција кон зголемено крварење.

Нарушувања на имуниот систем: реакции на преосетливост, вклучувајќи анафилакса, хепатална еозинофилна инфилтрација.



Психијатриски нарушувања: абнормалности на сонот, вклучувајќи кошмари, халуцинации, несоница, раздрзливост, нервоза, немир, нервоза, вклучувајќи агресивно однесување, тремор, депресија, самоубиствено размислување и однесување, во многу ретки случаи.

Нарушувања на нервниот систем: вртоглавица, посаност, парестезија / хипоестезија, грчеви.

Срцеви нарушувања: палпитации.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања: епистакса.

Гастроинтестинални нарушувања: дијареа, сува уста, диспепсија, мачнина, повраќање.

Хепатобилијарни нарушувања: зголемено ниво на срумски трансминази (ALT, AST), холестатски хепатитис.

Кожни и поткожно ткивни нарушувања: ангиоедем, модрици, уртикарија, пруритус, раш, нодозен еритем.

Мускулоскелетни и сврзно ткивни нарушувања: артралгија, миалгија, вклучувајќи мускулни грчеви.

Ошшти нарушувања и состојби на местото на администрација: астенија/замор, малаксаност, едем, пирексија, многу ретки случаи на Churg-Strauss синдром (CSS) се регистрирани во текот на третманот со монтелукаст кај астматични пациенти (види дел 4.4).

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

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 ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Антагонисти на рецепторите за леукотриен

ATC-код: R03DC03.

Цистеинил леукотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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) во дишните патишта кај луѓе и доведуваат до бронхоконстрикција, мукозна секреција, зголемена васкуларна пермеабилност и еозинофилна миграција што резултира со опструкција на дишните патишта.

Монтелукаст е перорална активна супстанција која со висок афинитет и селективност се врзува за CysLT₁ рецепторот. Во клиничките студии монтелукаст применет во ниска доза (5 mg) ја инхибира бронхоконстрикцијата предизвикана со инхалација на LTD₄. Бронходилаторниот ефект се јавува во период од 2 часа по перорална апликација. Бронходилаторниот ефект на бета-агонистите е адитивен на ефектот на монтелукаст. Третманот 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 FEV₁ (10.4% наспроти 2.7% промена од почетната вредност), AM 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 е 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 FEV₁: 5.43% наспроти 1.04%; употреба на бета-агонист: -8.70% наспроти 2.64%). Третманот со монтелукаст покажал побрз почетен одговор во однос на инхалаторен беклометазон (200 mcg, два пати на ден), но за време на 12 неделната студија беклометазон имал поголем просечен тераписки ефект (% промена од почетната вредност за монтелукаст наспроти беклометазон, соодветно за FEV₁: 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 е регистриран сличен клинички одговор (на пример 50% од пациентите кои примиле беклометазон имаа подобрување на FEV₁ за околу $\geq 11\%$ од почетната вредност; истиот ефект е регистриран кај 42% од пациентите кои примиле монтелукаст).

Во 12-неделна, плацебо-контролирана студија кај педијатриски пациенти од 2-5 години, montelukast 4 mg еднаш на ден ги подобрил параметрите на контрола на астмата во споредба со плацебо без оглед на истовремена контролна терапија (инхалаторни / распрекувачки кортикостероиди или инхалаторен / распрекувачки натриум хромогликат). Шеесет проценти од пациентите не биле на било која друга контролна терапија. Montelukast ги подобрил дневните симптоми (вклучувајќи кашлање, отежнато дишење, проблеми со дишењето и ограничување на активноста) и ноќните симптоми во споредба со плацебо. Montelukast исто така ја намалил употребата на β -агонистот "по потреба" и спасувачките кортикостероиди за влошувачка астма во споредба со плацебо. Пациенти



кои примаат montelukast имале повеќе денови без астма отколку оние кои примале плацебо. Ефект од третманот бил постигнат по првата доза.

Во 12-месечна, плацебо-контролирана студија кај педијатриски пациенти од 2-5 години со лесна астма и епизодни егзацербации, montelukast 4 mg еднаш на ден значително ($p \leq 0.001$) ја намалил годишната стапка на епизоди на егзацербација на астма (ЕЕ) во споредба со плацебо (1.60 ЕЕ наспроти 2.34 ЕЕ, соодветно). [ЕЕ дефинирана како ≥ 3 последователни дена со дневни симптоми кои бараат употреба на β -агонист, или кортикостероиди (орални или инхалаторни), или хоспитализација за астма]. Процентот на намалување на годишна стапка на ЕЕ бил 31.9%, со 95% CI од 16.9, 44.1.

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 подобрил респираторната функција (FEV_1 8.71% наспроти 4.16% промена од почетната вредност; AM PEF 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-месечна студија која ја споредувала ефикасноста на montelukast во однос на инхалаторен fluticasone за контрола на астмата кај педијатриски пациенти од 6-14 години со лесна упорна астма, montelukast бил неинфериорен во однос на fluticasone во зголемување на процентот на денови без спасување од астма (RFDs), примарната крајна точка. Просечно во текот на период од 12-месечен третман, процентот на денови без спасување од астма RFDs се зголемил 61.6-84.0 во montelukast групата и 60.9-86.7 во групата на fluticasone. Разликата помеѓу групите во LS главното зголемување на процентот на денови без спасување од астма RFDs било статистички значајно (-2.8 со 95% CI од -4.7, -0.9), но во рамките на лимитот пред-дефиниран како клинички неинфериорен. Двата montelukast и fluticasone исто така ја подобриле контролата на астмата за секундарните променливи оценети во текот на период од 12 месечен третман: FEV_1 се зголемил од 1.83 L за 2.09 L во montelukast група и од 1.85 L за 2.14 L во fluticasone групата. Меѓугрупната разлика во LS средното зголемување на FEV_1 било -0.02 L со 95% CI од -0.06, 0.02. Средниот пораст од основната линија во % предвиден FEV_1 бил 0.6% во montelukast третман групата и 2.7% во fluticasone третман групата. Разликата во средните LS за промена од основната линија во % предвиден FEV_1 била -2.2% со 95% CI од -3.6, -0.7.

Процентот на денови со употреба на β -агонист се намалил од 38.0 на 15.4 во montelukast групата, и од 38.5 на 12.8 во fluticasone групата. Помеѓу групната разлика во средните LS за процентот на денови со употреба на β -агонист била значајна: 2.7 со 95% CI од 0.9, 4.5. Процентот на пациенти со напад на астма (напад на астма се дефинира како период на влошување на астмата кој бара третман со орални стероиди, непланирана посета на лекар, посета на ургентен центар или хоспитализација) изнесувал 32.2 во montelukast групата и 25.6 во групата fluticasone; шансите за сооднос (95% CI) се значајни: еднакви на 1.38 (1.04, 1.84).

Процентот на пациенти со употреба на системски (главно орални) кортикостероиди за време на периодот на студијата бил 17.8% во montelukast групата и 10.5% во fluticasone групата. Помеѓу групната разлика во средните LS била значајна 7.3% со 95% CI од 2.9; 11.7.



Во 12-неделна студија спроведена кај возрасни пациенти регистрирана е 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 изнесувало 44.22 мин наспроти 60.64 минути). Овој ефект на монтелукаст бил конзистентен за време на целата студија. Редукција на EIB била 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 изнесувало 17.76 мин наспроти 27.98 минути). И во двете студии ефектот на лекот е забележан на крајот од еднодневниот интервал на дозирање.

Кај астматични пациенти 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 СВОЈСТВА

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 цваќање 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.

По администрација на 4 mg таблета за цваќање на педијатриски пациенти од 2-5 години на гладно, C_{max} се постигнува 2 часа по администрација. Просечната вредност на C_{max} е 66% повисока, додека средна C_{min} е пониска отколку кај возрасните кои примиле 10 mg таблета.

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 крвномозочната 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.



In vitro студиите со хумани хепатални микrozоми 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 метаболити 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

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 плука, 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 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 фертилноста 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 излачува 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 манифестира мутагено дејство во *In vitro* и *In vivo* тестовите ниту туморогено дејство кај глодари.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Целулоза, микрокристална
Хидроксипропилцелулоза
Кроскармелоза натриум

Манитол
Аспартам (E951)
Магнезиум стеарат
Пигментна мешавина PB-24880:
Лактоза монохидрат
Железен оксид, црвен (E172)
Silarom вкус на цреши:
Природно идентични ароматични супстанции
Препарати за вкус
Природни ароматични супстанции,
Малтодекстрин (компир)
Арапска гума (багрем) (E414)
Триацетин (E1518)
Етил малтол
Малтол
Алфа-токоферол (E307)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години од датумот на производство.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во оригинално пакување со цел да се заштити од влага и светлина.
Да не се чува на температура повисока од 30°C.

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО



A1 /A1 блистер пакувања;
28 таблети за пивање

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕГЛЕДЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со локалната регулатива.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Производител
Actavis Ltd.
Bulebel Industrial Estate, Zejtun
Malta

Носител на одобрението за промет

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул. Никола Парасунов бб 1000 Скопје
Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

**9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ
И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ**

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2017 година

