

| | |
|--|-----------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА | |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 9800 291 |
| Разрешение № | П-9103 / 18. 03. 2010 |
| Одобрение № |/..... |

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SINGULAIR 5 mg chewable tablets
СИНГУЛАЙР 5 mg таблетки за дъвчене.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене от 5 mg съдържа 5.2 mg монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), което е моларния еквивалент на 5.0 mg свободна киселина.
Помощни вещества: аспартам 1.5 mg в таблетка.

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Розова, двойно изпъкнала елипсовидна таблетка с надпис 'Singulair' от едната страна и 'MSD 275' от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични 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 сезонен алергичен ринит, следва да приемат само една таблетка веднъж дневно вечер.

За възрастни и деца над 15 годишна възраст с астма и/или сезонен алергичен ринит се предлагат филмирани таблетки от 10-mg.

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

За деца на 2-5 годишна възраст с астма и/или сезонен алергичен ринит се прилагат таблетки за дъвчене от 4-mg или перорални гранули от 4 mg .

За деца от 6 месеца до 2 години се предлагат перорални гранули от 4 mg.

Безопасността и ефективността при педиатрични пациенти, по-малки от 6 месеца, не са установени.

Общи препоръки



Терапевтичният ефект на SINGULAIR върху параметрите за контрол на астма се проявява в рамките на един ден. SINGULAIR таблетки 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 необходима корекция на дозата при деца от коя да е възрастова група, при пациенти в напреднала възраст, 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. Намаление 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

Свърхчувствителност към някоя от съставките на продукта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ефикасността на пероралния SINGULAIR при лечението на остри пристъпи на астма не е установена. Следователно не трябва да се използват перорални 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 със SINGULAIR не трябва внезапно да се заместят инхалационните или перорални кортикостероиди.

Намалението 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: еозинофилия, 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.



4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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.

In vitro проучвания са показали, че montelukast е инхибитор на CYP 2C8. Но, данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи montelukast и rosiglitazone (проучван субстрат, представителен за лекарства, които се метаболизират основно чрез CYP2C8) показват, че montelukast не инхибира CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че montelukast променя метаболизма на лекарства, които се метаболизират от този ензим (например paclitaxel, rosiglitazone, repaglinide).

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. В пост маркетинговия период има съобщения за вродени дефекти на крайниците в потомствата на жени, лекувани със SINGULAIR по време на бременност. Повечето от тези жени са лекувани и с други противоастматични лекарства през бременността. Не може да се установи причинно-следствената връзка между тези събития и SINGULAIR.

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

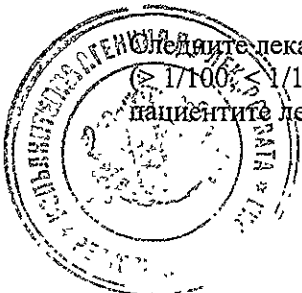
Няма данни, че SINGULAIR повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Montelukast е оценяван в клинични изпитвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4000 възрастни пациенти на 15 и повече години
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години
- 4 mg таблетки за дъвчене при 851 педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години и
- 4 mg гранули при 175 педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 2 години

Следните лекарство-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитвания често (> 1/100) при пациенти лекувани с montelukast и с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:



| Класификация според телесна система | Възрастни пациенти 15 и повече годишни (две 12-седмични изпитвания; n=795) | Педиатрични пациенти От 6 до 14 години (едно 8-седмично изпитване n=201) (две 56-седмични изпитвания; n=615) | Педиатрични пациенти От 2 до 5 години (едно 12-седмично изпитване n=461) (едно 48-седмично изпитване n=278) | Педиатрични пациенти От 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично изпитване n=175) |
|--|--|--|---|--|
| Нарушения на нервната система | Главоболие | Главоболие | | хиперкинезия |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | | | | Астма |
| Стомашно-чревни нарушения | Болка в корема | | Болка в корема | Диария |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | | | Екзематозен дерматит, обрив |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | | Жажда | |

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

Обобщено, 502 деца на възраст от 2 до 5 години са лекувани с montelukast за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или повече и 543 пациента за 12 месеца или повече. При продължително лечение, профилът на безопасност също не се е променил при тези пациенти.

Профилът на безопасност при деца на възраст от 6 месеца до 2 години не се е променил при лечение до 3 месеца.

Следните нежелани реакции са докладвани през пост-маркетинговия период:

Инфекции и инфестации: инфекции на горните дихателни пътища

Нарушения на кръвта и лимфната система: повишена склонност към кръвене

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност включващи анафилаксия, еозинофилна инфилтрация на черния дроб

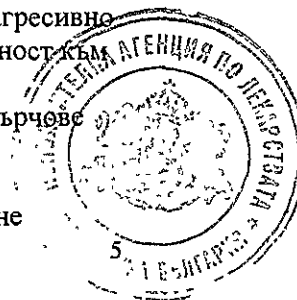
Психични нарушения: нарушения на съня, включително кошмари, халюцинации, безсъние, сомнамбулизъм, раздразнителност, тревожност, неспокойство възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, тремор, депресия, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство) в много редки случаи

Нарушения на нервната система: замаяност, сънливост, парестезия / хипоестезия, гърчове

Сърдечни нарушения: палпитации

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: епистаксис

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



Хепато-билиарни нарушения: повишени нива на серумните трансминази (АЛАТ, АСАТ), хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен или наранявания от смесен характер на черния дроб)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангиоедем, кръвонасядане, уртикария, пруритус, обрив;еритема нодозум

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: артралгия, миалгия, включително мускулни крампи

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: астения/умора, неразположение, оток, треска

Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss по време на лечението с montelukast. Връзка с montelukast обаче не е установена (вж. точка 4.4).

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 остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични проучвания със SINGULAIR с дози до 1000 mg еднократно. Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са били съвместими с профила на безопасност при възрастни и деца.

Не е имало нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране. Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на SINGULAIR и са включвали коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антиастматични за системна употреба, антагонисти на левкотриеновия рецептор
АТС код: R03D C03

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 1 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

За възрастен пациент с тегло 50 kg



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, перорално активно вещество с противовъзпалителни свойства, което значително подобрява 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 простагландинния, 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 пероралното 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 аспириин-индуцирана астма, 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, изострения 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 µg 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.

Деца от 6 до 14 годишна възраст

При деца от 6 до 14 годишна възраст, една таблетка за дъвчене от 5-mg дневно вечер, значително намалява изострянията на астмата 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.

Степен на растеж при деца с астма

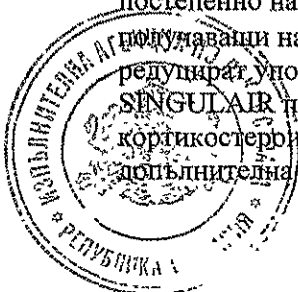
Две контролирани клинични проучвания са показали, че montelukast не повлиява степента на растеж на деца с астма в предпубертетна възраст. В едно проучване при деца на възраст от 6 до 11 години, чрез измерване дължината на подбедрицата степента на растеж при пациенти лекувани с montelukast 5 mg веднъж дневно в продължение на 3 седмици беше сходна с тази при плацебо и значително по-ниска при пациенти лекувани с инхалационен budesonide (200µg два пъти дневно) в продължение на 3 седмици в сравнение с плацебо. В едно 56-седмично проучване при деца на възраст от 6 до 8 години, линейната степен на растеж при пациенти лекувани с montelukast 5 mg веднъж дневно беше сходна с тази при плацебо (LS означава за montelukast и плацебо: 5.67 и съответно 5.64 cm/годишно) и беше значително по-ниска (LS : 4.86 cm/годишно) при пациенти лекувани с инхалационен beclomethasone (200µg два пъти дневно) в сравнение с плацебо [разлика в LS (95% CI); -0.78 (-1.06,-0.49) cm/годишно] . Както montelukast така и beclomethasone спрямо плацебо, демонстрираха значителна полза по отношение прилагане на лечението по спешност при тези пациенти с лека степен на астма.

Деца 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 подобрява 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 подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. SINGULAIR също така значително намалява нуждата от използване на бета-агонисти при нужда и от животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи SINGULAIR са имали значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението е постигнат след първата доза. В добавка, общият брой на еозинофилите в кръвта значително е намалял.

Ефекти при пациенти, които едновременно получават инхалационни кортикостероиди

Отделни проучвания при възрастни показват 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 употребата 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 аспириин, 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 ФЕО₁ за 60 минути след усилие, максималното процентно понижение на ФЕО₁ след усилие, и времето за възстановяване до ниво около 5 % от ФЕО₁ 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 по дизайн кръстосано 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 IIb/III на клинични проучвания, SINGULAIR понижава значително еозинофилите в периферната кръв, приблизително 15% от изходните стойности, в сравнение с плацебо. При деца от 6 до 14 години SINGULAIR понижава с 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 на астмата.

Клинични проучвания – сезонен алергичен ринит

Ефикасността на SINGULAIR при лечение на сезонен алергичен ринит е изследвана в рандомизирани, 2-седмични, двойно-слепи, працебо-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 поленов 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 общата оценка за дневните носни симптоми (скала на симптомите от страна на носа през деня), и включените в нея индивидуални компоненти (носна конгестия, ринорея, сърбеж в носа и кихане); общата оценка за нощните носни симптоми (скала на симптомите от страна на носа през нощта), и включените в нея компоненти (носна конгестия при събуждане, трудно заспиване и събуждане през нощта); съставната крайна оценка (включваща скалите на назалните симптоми през деня и нощта) и 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 таблетките за дъвчене от 4 и 5 милиграма и филмираните таблетки от 10 милиграма бяха приемани, независимо от времето за хранене.

Разпределение

Montelukast се свързва повече от 99 % с плазмените протеини. Обемът на разпределение на montelukast в равновесно състояние 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

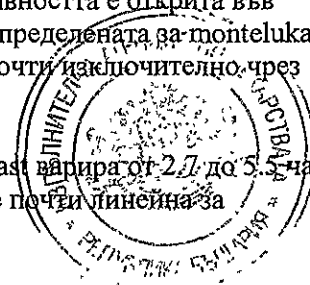
Montelukast се метаболизира в голяма степен. При проучвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на montelukast не са измерими в –равновесно състояние при възрастни и деца.

In vitro изследвания, при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на montelukast са включени цитохроми P450 3A4 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни in vitro резултати в човешки чернодробни микросоми, 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 перорална 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 перорална бионаличност, показва, че montelukast се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

В няколко проучвания, средният плазмен полуживот на montelukast варира от 2.7 до 5.5 часа при здрави млади индивиди. Фармакокинетиката на montelukast е почти линейна за



пероралните дози до 50 mg. Не е забелязана разлика във фармакокинетичните свойства при дозиране сутрин или вечер. При дозиране с montelukast 10mg еднократно дневно, има малко кумулиране на майчиното съединение в плазмата (~ 14%).

Характерни особености на пациента

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания при животни за токсичността на лекарствения продукт са били наблюдавани минимални биохимични промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора 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 намаляване на теглото при малките при доза 200 mg/kg/дневно (> 69 пъти клиничната доза). В проучвания със зайци, е наблюдавана по-висока честота на непълна осификация в сравнение със съответни контролни животни при приложение 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 перорален 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. Тази доза отговаря на 25 000 пъти препоръчителната човешка дневна доза при възрастни (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg)

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

Манитол
Микрокристална целулоза
Хидроксипропил целулоза
Червен железен оксид
Кроскармелоза натрий
Аромат на череша
Аспартам
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност



2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне /и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Бул. "Н. Вапцаров" № 55
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2,
София, България
Тел.:+ 359 2 819 3740; Факс: +359 2 819 3719

8. НОМЕР(А) В РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800291

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

Дата на първо разрешение: 18/09/1998
Дата на последно подновяване: 01/07/2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

