

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Алвокаст 4 mg таблетки за дъвчене
Alvokast 4 mg chewable tablets

За деца от 2 до 5 години

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ... 2011 0048
Разрешение № 22651 / 02.07.2015
Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене Алвокаст 4 mg съдържа монтелукаст натрий, еквивалентен на 4 mg монтелукаст.

Помощно вещество: аспартам (E 951) 0.24 mg в една таблетка.

За пълен списък на помощните вещества вж. раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за дъвчене

Таблетките за дъвчене са розови, овални, двойно изпъкнали.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Алвокаст 4 mg таблетки за дъвчене са предназначени за лечение на астма като съпътстваща терапия при пациенти от 2 до 5 години с лека до умерено тежка персистираща астма, които не са контролирани адекватно чрез инхалаторни кортикостероиди и при които краткодействащите бета-агонисти прилагани при необходимост не осигуряват адекватен клиничен контрол върху астмата

Алвокаст 4 mg таблетки за дъвчене могат също да бъдат алтернативна възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди при пациенти на възраст от 2 до 5 години с леко персистираща астма без скорошна анамнеза за сериозни астматични пристъпи, налагащи употребата на перорални кортикостероиди, и при такива, за които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. раздел 4.2).

Алвокаст 4 mg таблетки за дъвчене са също показани за профилактика на астма при пациенти на възраст от 2 до 5 години, при които доминиращ компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение:

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се дъвчат.

Лекарственият продукт е предназначен за употреба от деца под родителски контрол. Дозировката при педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5-годишна възраст е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. Монтелукаст трябва да се приема 1 час преди или 2

часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката за тази възрастова група. Ефикасността и безопасността на таблетката от 4 mg при деца под 2 годишна възраст все още не са установени.

Таблетки от 4 mg не се препоръчват за пациенти под 2 годишна възраст.

Общи препоръки:

Терапевтичният ефект на Монтелукаст върху параметрите на контрола върху астмата се появява в рамките на един ден. На пациентите трябва да се препоръча да продължат да вземат Монтелукаст, дори ако астмата им е под контрол, както и в периодите на влошаване на астмата.

Не е необходима корекция на дозировката за пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане. Дозировката е една и съща за пациентите от двата пола.

Монтелукаст като алтернативна възможност на ниско дозираните инхалаторни кортикостероиди за лечение на пациенти с леко персистираща астма:

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на Монтелукаст като алтернативна лечебна възможност на ниските дози инхалаторни кортикостероиди при деца с леко персистираща астма трябва да се вземе предвид за пациенти, които са без скорошна анамнеза за сериозни астматични пристъпи, налагащи употребата на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че те не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. раздел 4.1) Леката персистираща астма се дефинира като астматични симптоми по-чести от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, нощни симптоми по-чести от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж на седмица, при нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол над астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), нуждата от допълнително или различно противовъзпалително лечение, базирано на системата стъпка по стъпка, за лечение на астма, трябва да бъде преценено. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола над тяхната астма.

Монтелукаст като профилактика на астма за пациентите от 2 до 5 години, при които доминиращ компонент е предизвикан от физически усилия бронхоспазъм.

При пациенти от 2 до 5 годишна възраст предизвиканият от физически усилия бронхоспазъм може да бъде доминираща изява на персистираща астма, изискваща лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени след период от 2 до 4 седмици след започване на лечението с монтелукаст. Ако не е постигнат задоволителен резултат трябва да се обмисли допълнителна или различна терапия.

Терапия с Монтелукаст при други лечения на астма:

Когато лечението с Монтелукаст се използва като допълваща терапия към инхалаторни кортикостероиди, Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Други налични лекарствени форми и дози:

Налични са таблетки от 10 mg за възрастни и деца на 15 и повече години.

Налични са таблетки за дъвчене от 5 mg за педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст.

Налични са таблетки за дъвчене от 4 mg за педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества,

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероаралния Монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и винаги да имат на разположение своето животоспасяващо лекарство в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използва бързодействащ инхалаторен β -агонист. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет възможно най-бързо, ако се нуждаят от повече инхалации с бързодействащ β -агонист, отколкото обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде намалена, когато се прилагат едновременно с Монтелукаст.

В редки случаи, при пациенти на лечение с антиастматични средства, включително Монтелукаст, може да настъпи системна еозинофилия, изявяваща се понякога с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Обикновено, но не винаги, тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на пероралната терапия с кортикостероиди. Вероятността левкотриеновият рецепторен антагонист да е свързан с възникването на синдрома на Churg-Strauss не може нито да бъде изключена, нито доказана. Лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия при техните пациенти. На пациенти, които развият тези симптоми, трябва да бъде направена преоценка и техните лечебни схеми да се преразгледат.

Ефикасността и безопасността на таблетките от 4 mg при деца под 2 годишна възраст все още не са установени.

Алвокаст съдържа аспартам, който е източник на фенилаланин. Той може да бъде опасен за хора с фенилкетонурия. Трябва да се вземе предвид, че всяка таблетка за дъвчене от 4 mg съдържа фенилаланин в количество, еквивалентно на 0.135 mg фенилаланин за доза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани обичайно за профилактиката или лечение на хронична астма. В клиничните изпитания за лекарствени взаимодействия, препоръчваната доза монтелукаст няма значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинил естрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40 % при пациенти с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, трябва да се прилага с повишено внимание, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Взаимодействие на монтелукаст с други лекарствени продукти

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е силен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това данни от клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарствени продукти, които се метаболизират основно чрез CYP 2C8), показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Поради това, не се очаква, че монтелукаст променя метаболизма на лекарствени продукти, метаболизиращи се от този ензим (например, паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти във връзка с въздействието върху бременността или ембрионалното/феталното развитие.

Ограничените данни за излагането на бременни на ефектите на лекарството не подсказват причинна връзка между Монтелукаст и малформации (напр. дефекти на крайниците), които са докладвани в периода след пускане на лекарството на пазара.

Монтелукаст може да бъде използван по време на бременността само в случай на крайна необходимост.

Употреба по време на кърмене

Проучвания при плъхове, показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. раздел 5.3). Не е известно Монтелукаст да се отлага в майчиното мляко.

Монтелукаст може да бъде използван от кърмещи майки само в случай на крайна необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Монтелукаст не повлиява способността за шофиране или на работата с машини. Въпреки това в много редки случаи има съобщения за сънливост или замайване.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитания 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 от 6 до 14-годишна възраст.
- 4 mg таблетки за дъвчене от при 851 педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст.

Следните лекарствено-свързани нежелани реакции са докладвани в клиничните изпитания често ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) при пациенти, лекувани с монтелукаст и с по-голяма честота, отколкото при пациенти, лекувани с плацебо:

Класификация по MedDRA	Възрастни пациенти и юноши на и над 15 години (две 12-седмични изследвания, n=795)	Педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст (едно 8-седмично изследване n=201) (две 56-седмични изследвания, n=615)	Педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст (едно 12-седмично изследване, n=461) (едно 48-седмично изследване, n=278)
Нарушения на нервната система	главоболие.	главоболие.	
Стомашно-чревни нарушения	коремна болка.		коремна болка.
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 монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или повече и 534 пациента за 12 месеца или повече. При продължително лечение, профилът на безопасност не се е променил при тези пациенти.

Следните нежелани реакции са докладвани в периода след пускане на лекарството на пазара:

Нарушения на кръвта и лимфната система: повишена тенденция към кървене

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

Психични нарушения: нарушения на съня, вкл. кошмари, халюцинации, психомоторна свръхактивност (вкл. раздразнителност, неспокойствие, възбуда, вкл. агресивно поведение, и тремор) напрегнатост, депресия, безсъние, мисли за самоубийство и поведение (самоубийствено) в много редки случаи.

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

Сърдечни нарушения: сърцебиене

Нарушения на дихателната система, гърдният кош и междустението: епистаксия

Стомашно-чревни нарушения: диария, сухост в устата, лошо храносмилане, гадене, повръщане,

Хепато-билиарни нарушения: увеличени нива на серумните трансминази (АЛАТ, АСАТ), холестатичен хепатит

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

Нарушения на мускулно-скелетната система и подкожната тъкан: артралгия, миалгия, вкл. мускулни крампи

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

Докладвани са много рядко случаи на синдрома на Churg-Strauss по време на лечението с Монтелукаст на пациенти с астма (вж. раздел 4.4)

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма специфична информация за лечение при предозиране на Монтелукаст. При проучвания за хронична астма, Монтелукаст 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 реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични изпитвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1000 mg (приблизително 61 mg/kg при 42 месечна възраст). Клиничните и лабораторни наблюдавани находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца. В повечето от доклади за предозиране не е имало нежелани лекарствени реакции. Най-често възниквалите нежелани реакции са в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и включват болка в корема, безсъние, жажда, главоболие, повръщане и психомоторна хиперактивност.

Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други лекарствени продукти за системно приложение при обструктивни заболявания на дихателните пътища

Левкотриенов рецепторен антагонист

АТС-код: R03DC03

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, които се намират във въздухоносните пътища на човека и причиняват реакции на въздухоносните пътища, включващи бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане.

Монтелукаст е активно вещество, приложено перорално, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT₁ рецептора. В клинични изпитвания, монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD₄ при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием. Бронходилатацията, предизвикана от β-агонисти е адитивна към тази предизвикана от монтелукаст. Лечението с монтелукаст повлиява както ранната, така и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенна заплаха. Монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв на възрастни и деца. В отделно изпитване, лечението с монтелукаст значимо намалява еозинофилите във въздухоносните пътища (измерено в храчката). При възрастни и деца от 2 до 14 годишна възраст, монтелукаст, в сравнение с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв, като подобрява клиничния контрол на астмата.

В изпитвания при възрастни, монтелукаст, 10 mg приложен веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение в сутрешния ФЕО1 (10,4 % спрямо 2,7 % промяна спрямо изходните стойности), AM скорост на пиковия експираторен поток (PEFR) (24,5 L/min спрямо 3,3 L/min промяна спрямо изходните стойности) и значително понижава общата употреба на β-агонист (-26,1 % спрямо -4,6 % промяна спрямо изходните стойности). Подобрението в съобщаваните от пациентите астматични симптоми през деня и нощта е било значително по-голямо, отколкото при плацебо..

Изпитвания при възрастни показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалационния кортикостероид (% промяна спрямо изходните стойности за инхалационен беклометазон плюс монтелукаст срещу беклометазон, съответно за ФЕО1: 5,43 % спрямо 1,04 %; употреба на β-агонист: -8,70 % спрямо 2,64 %). В сравнение с инхалационен беклометазон (200 µg два пъти дневно с устройство за впръскване), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване, беклометазон постига по-висок среден клиничен отговор (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст срещу beclomethasone, респективно за ФЕО1: 7,49 % спрямо 13,3 %; употреба на β-агонист: -28,28 % спрямо -43,89 %). Въпреки това, сравнен с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с беклометазон постигат подобен клиничен отговор (напр. 50 % от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрене на ФЕО1 от приблизително 11 % или повече от изходните докато приблизително 42 % от пациентите лекувани с монтелукаст постигат същия отговор).

В 12-седмично, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно съществено подобрява параметрите за контрол на астмата, независимо от използването на придружаваща терапия

(инхалационни/небулизирани кортикостероиди или инхалационен/небулизиран натриев кромогликат), в сравнение с плацебо. Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст значително подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и ограничена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така значително намалява нуждата от използване на бета-агонисти "при нужда" и от животоспасяващи кортикостероиди в сравнение с плацебо. Пациенти, получаващи монтелукаст са имали значително повече дни без симптоми на астма, отколкото тези, получаващи плацебо. Ефектът на лечението е постигнат след първата доза.

В 12-месечно, плацебо-контролирано изпитване при педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст с лека астма и епизодични екзацербации, монтелукаст 4 mg веднъж дневно значително ($p \leq 0.001$) намалява годишното ниво на астматични епизоди на екзацербация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), [ЕЕ дефинирано като ≥ 3 последователни с дневни симптоми, изискващи употреба на β -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалационни) или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишното ниво на ЕЕ е 31,9 %, с 95 % CI на 16.9, 44.1.

В 8-седмично изпитване при педиатрични пациенти от 6 до 14 годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО1 8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; AM PEF 27,9 L/min спрямо 17,8 L/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-агонисти при нужда (-11,7 % спрямо + 8,2 % промяна спрямо изходните стойности).

В 12-месечно изпитване сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти от 6 to 14 годишна възраст с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон при увеличение на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първичен краен показател. Средно за 12-месечния период на лечение процента RFDs на астмата се увеличават от 61,6 до 84,0 в групата на монтелукаст и от 60,9 до 86,7 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение в процента RFDs на астмата е статистически значимо (-2,8 с 95 % CI от -4,7, -0,9), но в границите да не се определи като клинично по-малко. И монтелукаст и флутиказон също подобряват астматичния контрол на второстепенни променливи оценки през 12 месечния период на лечение:

- ФЕО1 се увеличава от 1,83 L до 2,09 L в групата на монтелукаст и от 1,85 L на 2,14 L в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в LS средно увеличение на ФЕО1 е -0,02 L с 95 % CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е 0,6 % в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7 % в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS промяна спрямо изходните в % предсказано ФЕО1 е значителна: - 2,2 % с 95 % CI от -3,6, -0,7.
- Процентът дни, в които се употребява β -агонист намаляват от 38,0 на 15,4 в групата на монтелукаст и от 38,5 на 12,8 в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS за процента дни, в които се употребява β -агонист е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9, 4,5.
- Процентът пациенти с астматични пристъпи (астматичния пристъп се определя като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непланирано посещение в лекарски кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; разликата в отношението (95 % CI) е значителна: равна на 1,38 (1,04, 1,84).
- Процентът пациенти използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на изпитването е 17,8 % в групата на монтелукаст и 10,5 % в групата на

флутиказон. Разликата между двете групи в средни LS е значителна: 7,3 % с 95%CI от 2,9; 11,7.

Значително намаление на индуцираната от усилие бронхоконстрикция (EIV) е демонстрирана при 12-седмично изпитване при възрастни (максимално понижение на ФЕО1 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40 % за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходните стойности ФЕО1 44,22 минути спрямо у 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIV също е демонстрирано в краткосрочно изпитване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години (максимално понижение на ФЕО1 18,27 % спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходното ФЕО1 17,76 минути спрямо 27,98 минути). Ефектът на двете изпитвания е демонстриран в края на еднократен дозиращ интервал.

При чувствителни към аспирин астматици получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води да значително подобрене в контрола на астмата (ФЕО1 8,55 % спрямо -1,74% промяна спрямо изходните стойности и понижение в общата употреба на β -агонисти -27,78 % спрямо 2,09 % промяна спрямо изходните стойности).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазмена концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига 3 часа (T_{max}) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 64 %. Пероралната бионаличност и C_{max} не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са демонстрирани при клинични изпитвания, при които 10 mg филмирани таблетки са прилагани независимо от времето на поемане на храна.

С таблетките за дъвчене от 5 mg C_{max} се достига 2 часа след приложение при възрастни на гладно. Средната перорална бионаличност е 73 % и се намалява до 63 % при стандартно хранене.

След приложение на таблетките за дъвчене от 4 mg на педиатрични пациенти от 2 до 5 годишна възраст на гладно, C_{max} се достига 2 часа след приложение. Средната C_{max} е 66 % по-висока докато средната C_{min} е по-ниска при възрастни получавали 10 mg таблетки.

Разпределение.

Монтелукаст се свързва с повече от 99 % от плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Изпитвания при плъхове с радиомаркиран монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиомаркиран материал на 24 часа след дозата са минимални във всички други тъкани.

Биотрансформация.

Монтелукаст се метаболизира в голяма степен. В изпитвания с терапевтични дози, плазмените концентрации на метаболитите на монтелукаст са неизмерими при стационарно състояние при възрастни и деца.

In vitro изпитвания, при които са използвани човешки чернодробни микросоми, показват, че в метаболизма на монтелукаст са включени цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Базирайки се на по-нататъшни *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите на монтелукаст към терапевтичния ефект е минимален.

Елиминиране:

При здрави възрастни плазменният клирънс на монтелукаст е средно 45 mL/min. След перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86 % от радиоактивността е открита във фекалните маси

от 5 дни и < 0,2 % - в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изключително чрез жлъчката.

Характерни особености на пациента:

Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в напреднала възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изпитвания с пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболитите се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбрено увреждане. Няма клинични данни за фармакокинетиката на пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child - Pugh степен >9).

При високи дози монтелукаст (20- и 60-пъти над препоръчителната доза при възрастни) се наблюдава намаление в плазмените концентрации на теофилин. Този ефект не е наблюдаван при препоръчителната доза от 10 mg дневно.

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 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 монтелукаст 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. Монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животни.

Смърт не настъпва при еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5 000 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 монтелукаст не е фототоксичен при мишки за УВА, УВБ или лъчите от видимия спектър при дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително > 200 пъти над клиничната доза).

Монтелукаст 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 (E421)

Целулоза, микрокристална

Кроскармелоза натрий

Хидроксипропил целулоза

Състав на аромата на череша::

- малтодекстрин
- арабска гума
- анисалдеhid
- бензалдеhid
- цинамалдеhid
- ванилин
- хелиотропин

- йонони
Аспартам (E951)
Червен железен оксид (E172)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност:

24 месеца

6.4 Специални условия на съхраняване

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да предпазите от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Алвокаст 4 mg таблетки за дъвчене се опаковат в ПА/Алуминий/ ПВХ блистери с алуминиево фолио, поставени в картонена кутия.

Брой на таблетките в кутия: 10, 14, 28 таблетки.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.ar.l
5, rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20110048

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

19.01.2011

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА