

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рев. № 9800291

Разрешение № 16124(10) / 56760

Одобрение № / 24. 11. 2021

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сингулар 5 mg таблетки за дъвчене
Singulair 5 mg chewable tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), еквивалентен на 5 mg монтелукаст.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа 1,5 mg аспартам (E 951) на таблетка.

Този лекарствен продукт съдържа до 0,45 mg бензилов алкохол (E 1519) на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Розова, двойноизпъкнала кръгла таблетка, диаметър 9.5 mm с надпис „Singulair“ от едната страна и „MSD 275“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сингулар е показан като допълнителна терапия при лечението на пациенти с лека до умерена персистираща астма, които не са достатъчно добре контролирани с инхалаторни кортикостероиди и при които краткочействащите бета-агонисти „при нужда“ не осигуряват задоволителен клиничен контрол върху астмата.

Сингулар може да бъде и алтернативно лечение на нискодозираните инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека персистираща астма без скорошна анамнеза за тежки астматични пристъпи, налагащи употреба на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Сингулар е показан и при профилактика на астма, при която преобладаващият компонент е предизвикан от физическо усилие бронхоспазъм.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза при педиатрични пациенти на възраст 6-14 години е една таблетка за дъвчене от 5 mg дневно, приета вечер. Ако се приема с храна, Сингулар трябва да се взима 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозата при тази възрастова група.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Сингулар върху параметрите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. Пациентите трябва да бъдат съветвани да продължат да приемат



Сингулар, дори ако симптомите на астма са под контрол, както и по време на периодите на влошаване на астмата.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност или с леко до умерено увреждане на черния дроб. Няма данни за пациенти с тежка чернодробна недостатъчност. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

Сингулар като алтернативен избор на лечението с нискодозирани инхалаторни кортикостероиди при пациенти с лека персистираща астма

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерено персистираща астма. Употребата на монтелукаст като терапевтична алтернатива на инхалаторните кортикостероиди в ниска доза при деца с лека персистираща астма трябва да се има предвид само при пациенти без скорошна анамнеза за сериозни пристъпи на астма, изискващи употребата на перорални кортикостероиди, и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Лекарта персистираща астма се дефинира като астматични симптоми по-често от веднъж седмично, но по-рядко от веднъж дневно, нощни симптоми по-често от два пъти месечно, но по-рядко от веднъж седмично, нормална функция на белите дробове между епизодите. Ако не се постигне задоволителен контрол на астмата след започване на лечението (обикновено в рамките на един месец), трябва да бъде преценена нуждата от допълнителна или различна противовъзпалителна терапия, базирана на системата „стъпка по стъпка“ за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да се оценяват за контрола на тяхната астма.

Терапия със Сингулар във връзка с друго лечение на астмата

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

Предлагат се 10 mg филмирани таблетки за възрастни и юноши на 15 и повече години.

Педиатрична популация

Сингулар 5 mg таблетки за дъвчене не трябва да се прилага при деца на възраст под 6 години. Безопасността и ефикасността на Сингулар 5 mg таблетки за дъвчене при деца на възраст под 6 години не са установени.

Предлагат се 4 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти на възраст от 2 до 5 години. Предлагат се 4 mg гранули за педиатрични пациенти на възраст от 6 месеца до 5 години.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките трябва да се съдвчат, преди да се глътнат.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение обичайното си животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни бета-агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързодействащи бета-агонист от обикновено.

Монтелукаст не трябва рязко да замести инхалаторните или пероралните кортикостероиди.



Няма данни, които да демонстрират, че дозата на пероралните кортикостероиди може да се намали, когато те се приемат 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. Понякога тези състояния се свързват с намаляване или прекъсване на пероралната терапия с кортикостероиди. Въпреки че не е установена причинно-следствена връзка с антагонизъм на левкотриеновите рецептори, лекарите трябва да внимават за появата на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия при пациентите. При пациенти, при които се появят тези симптоми, трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледат техните терапевтични схеми.

Лечението с монтелукаст не променя необходимостта пациентите с аспириин-индуцирана астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Съобщават се невро-психични събития при възрастни, юноши и деца, приемащи Сингулар (вж. точка 4.8). Пациентите и лекарите трябва да бъдат предупредени за невро-психични събития. Пациентите и/или лицата, полагащи грижи, трябва да бъдат инструктирани да уведомят лекаря си, ако настъпят такива промени. Лекуващите лекари трябва внимателно да преценят съотношението полза/риск от продължителното лечение със Сингулар, ако възникнат такива събития.

Аспартам

Сингулар съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Всяка 5 mg таблетка за дъвчене съдържа 1,5 mg аспартам, еквивалентен на 0,842 mg фенилаланин за доза. Може да бъде вреден за пациенти с фенилкетонурия.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа до 0,45 mg бензилов алкохол на таблетка. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Големи обеми трябва да се използват с повишено внимание и само ако е необходимо, особено при лица с чернодробно или бъбречно увреждане, или при бременни или кърмещи жени, поради риск от кумулиране и токсичност (метаболитна ацидоза).

4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани рутинно за профилактика и хронично лечение на астма. В проучванията за лекарствени взаимодействия, препоръчителната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарства: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинилестрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) за монтелукаст намалява приблизително 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8 и 2C9, трябва да се внимава, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8 и 2C9 като феноитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 3A4. По-нататъшни клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и позиститазон (проучван субстрат, представителен за лекарствените продукти, които се метаболитно



основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя значително метаболизма на лекарства, които се метаболизират от този ензим (например паклитаксел, розиглитазон и репаглинид).

In vitro проучвания показват, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 и, в по-малко значима степен, на 2C9 и 3A4. В клинично проучване на лекарствените взаимодействия, включващо монтелукаст и гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 и 2C9), гемфиброзил повишава 4,4 пъти системната експозиция на монтелукаст. Не се изисква рутинна корекция на дозата при едновременно приложение с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с възможността за повишаване честотата на нежеланите реакции.

Въз основа на *in vitro* данните не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с по-слабите инхибитори на CYP 2C8 (напр. триметоприм). Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не е довело до значимо повишаване на системната експозиция на монтелукаст.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Проучванията върху животни не показват вредни ефекти по отношение на бременността и ембрионалното/феталното развитие.

Данните, събрани от публикации за проспективни и ретроспективни кохортни проучвания за оценка на големи вродени дефекти при употреба на монтелукаст при бременни жени, не установяват риск, свързан с лекарствения продукт. Наличните проучвания имат ограничения, свързани с методологията, включително малка изследвана извадка, събиране на ретроспективни данни, в някои случаи, и несъпоставими контролни групи.

Сингулар може да бъде използван по време на бременност, само ако е несъмнено наложително.

Кърмене

Проучвания при плъхове показват, че монтелукаст се екскретира в млякото (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст/метаболитите се екскретират в кърмата.

Сингулар може да бъде използван от кърмещи майки, само ако е несъмнено наложително.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сингулар не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това отделни индивиди съобщават за сънливост или замаяност.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични проучвания както следва:

- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 4 000 възрастни пациенти и юноши на възраст 15 години и повече, и
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години

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



Системо-органен клас	Възрастни пациенти и юноши на възраст 15 години и повече (две 12-седмични проучвания; n=795)	Педиатрични пациенти на възраст 6 до 14 години (едно 8-седмично проучване; n=201) (две 56-седмични проучвания; n=615)
Нарушения на нервната система	главоболие	главоболие
Стомашно-чревни нарушения	болка в корема	

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

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговата употреба, са изброени в таблицата по-долу според системо-органен клас и специфични нежелани реакции. Категориите за честота са оценени на базата на съответните клинични изпитвания.

Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
Инфекции и инфестации	инфекции на горните дихателни пътища [†]	много чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	повишена склонност към кървене	редки
	тромбоцитопения	много редки
Нарушения на имунната система	реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия	нечести
	еозинофилна инфилтрация на черния дроб	много редки
Психични нарушения	нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, тревожност, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна хиперактивност (включително раздразнителност, безпокойство, тремор [§])	нечести
	нарушение на вниманието, нарушения на паметта, тик	редки
	халюцинации, дезориентация, мисли и опити за самоубийство (склонност към самоубийство), обесивно-компулсивни симптоми, заекване	много редки
Нарушения на нервната система	замаяност, сънливост, парестезия/хипоестезия, гърчове	нечести
Сърдечни нарушения	палпитации	редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	епистаксис	нечести
	синдром на Churg-Strauss (CSS) (вж. точка 4.4)	много редки
	пулмонарна еозинофилия	много редки
	диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]	чести



Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
Стомашно-чревни нарушения	сухота в устата, диспепсия	нечести
Хепатобилиарни нарушения	повишени нива на серумните трансминази (ALT, AST)	чести
	хепатит (включително холестатичен, хепатоцелуларен или наранявания от смесен характер на черния дроб)	много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	обрив [†]	чести
	кръвонасядане, уртикария, сърбеж	нечести
	ангиоедем	редки
	еритема нодозум, еритема мултиформе	много редки
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан	артралгия, миалгия, включително мускулни крампи	нечести
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	енурезис при деца	нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	треска [‡]	чести
	астения/умора, неразположение, оток	нечести

*Категория за честота: Определена за всяка нежелана реакция според честотата съобщена в базата данни по време на клинични изпитвания: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

[†]Тази нежелана реакция, съобщена като много честа при пациенти, приемащи монтелукаст, е съобщена също като много честа при пациенти, които са получили плацебо по време на клинични изпитвания.

[‡] Тази нежелана реакция, съобщена като честа при пациенти, приемащи монтелукаст, е съобщена също като честа при пациенти, които са получавали плацебо по време на клинични изпитвания

[§] Категория честота: редки

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

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 лекарствени реакции.

Съществуват съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични проучвания с монтелукаст. Те включват съобщения при възрастни и деца с дози до 1 000 mg (приблизително 61 mg/kg при дете на 42-месечна възраст). Наблюдаваните клинични и лабораторни находки са били в съответствие с профила на безопасност при възрастни и деца. Не е имало нежелани лекарствени реакции в болшинството от случаите на предозиране.

Симптоми на предозиране

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са били в съответствие с профила на безопасност на монтелукаст и са включвали коремна болка, сънливост, жажда, главоболие, повишаване и психомоторна хиперактивност.



Лечение на предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране на монтелукаст. Не е известно дали монтелукаст се диализира чрез перитонеална или хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антагонисти на левкотриеновия рецептор
АТС код: R03D C03

Механизъм на действие

Цистеинил левкотриените (LTC₄, LTD₄, LTE₄) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриенови (CysLT) рецептори, които се намират във въздухоносните пътища на човека и предизвикват реакции на въздухоносните пътища, като бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане.

Фармакодинамични ефекти

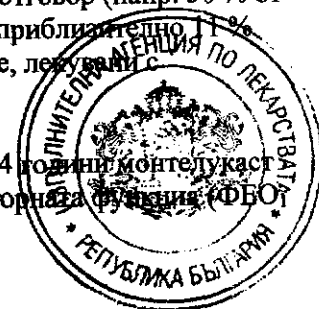
Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT₁ рецептора. В клинични проучвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията, дължаща се на инхалиран LTD₄, при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на 2 часа от пероралния прием.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

Клинична ефикасност и безопасност

В проучвания при възрастни монтелукаст 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение в сутрешния ФЕО₁ (10,4 % спрямо 2,7 % промяна спрямо изходните стойности) и сутрешната 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 бета-агонист (-26,1 % спрямо -4,6 % промяна спрямо изходните стойности). Подобрението на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-добро спрямо плацебо.

Проучвания 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 бета-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 беклометазон, респективно за ФЕО₁: 7,49 % спрямо 13,3 %; употреба на бета-агонист: -28,28 % спрямо -43,89 %). Въпреки това, в сравнение с беклометазон, висок процент пациенти, лекувани с монтелукаст, постигат подобен клиничен отговор (напр. 50 % от пациентите, лекувани с беклометазон, постигат подобрение на ФЕО₁ от приблизително 50 % или повече спрямо изходните, докато приблизително 42 % от пациентите, лекувани с монтелукаст, постигат същия отговор).

В 8-седмично проучване при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години монтелукаст 5 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО₁)



8,71 % спрямо 4,16 % промяна спрямо изходните стойности; AM PEFr 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 проучване, сравняващо ефикасността на монтелукаст спрямо инхалаторен флутиказон за контрол на астма при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон по отношение на увеличението на процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs), първичната крайна точка. Средно за 12-месечния период на лечение процентът на RFDs на астмата се увеличава 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 на предварително определения диапазон на неинфериорност.

Както монтелукаст така и флутиказон подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани 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 средното LS увеличение на ФЕО₁ е -0,02 l с 95 % CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните стойности в % предсказано ФЕО₁ е 0,6 % в групата, лекувана с монтелукаст, и 2,7 % в групата, лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS стойности за промяна спрямо изходните стойности в % предсказано ФЕО₁ е значителна: -2,2 % с 95 % CI -3,6, -0,7.

Процентът дни, в които се употребява бета-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 средните LS стойности за процента дни, в които се употребява бета-агонист, е значителна: 2,7 с 95 % CI от 0,9, 4,5.

Процентът на пациентите с астматични пристъпи (астматичният 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 съотношението на вероятностите (95 % CI) е значителна: еквивалентна на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентът на пациентите, използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди през периода на проучването, е 17,8 % в групата на монтелукаст и 10,5 % в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средните LS стойности е значителна: 7,3 % с 95 % CI = 2,9; 11,7.

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (EIB) е демонстрирана в 12-седмично проучване 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 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на EIB също е демонстрирано в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти (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 проучвания е демонстриран в края на интервала на дозиране веднъж дневно.

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение монтелукаст се абсорбира бързо. Средната пикова плазматична концентрация (C_{max}) за филмираните таблетки от 10 mg се достига 3 часа (Т_{max} 0,5-1,5 часа) след приложение на гладно при възрастни. Средната перорална бионаличност е 80 %. 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 приемане на храна.

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

Разпределение

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

Биотрансформация

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

Цитохром P450 2C8 е основният ензим, участващ в метаболизма на монтелукаст. Допълнително CYP 3A4 и 2C9 може да имат минимално участие, въпреки че итраконазол, инхибитор на CYP 3A4, е показал, че не променя фармакокинетичните параметри на монтелукаст при здрави доброволци, приемали 10 mg монтелукаст дневно. Базирайки се на *in vitro* резултати в човешки чернодробни микросоми, терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не потискат цитохром 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 една перорална доза на радиомаркиран монтелукаст, 86 % от радиоактивността е открита във фекалните маси до 5 дни и < 0,2% - в урината. Това, свързано с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст се екскретира почти изцяло чрез жлъчката.

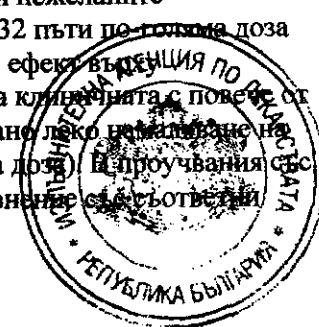
Характерни особености на пациента

Не е необходимо съобразяване на дозировката за пациенти в напреднала възраст или лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани проучвания с пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не е необходимо съобразяване на дозировката при пациенти с бъбречно увреждане. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при 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 токсичност 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 испражнения 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-висока 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 на фертилитета при женски плъхове е наблюдавано леко намаляване на телгто 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 с съответния



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 изпитвана 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 УВЛ 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 (E 421)
Микрокристална целулоза
Хидроксипропилцелулоза (E 463)
Кроскармелоза натрий
Червен железен оксид (E 172)
Аромат на череша, съдържащ бензилов алкохол (E 1519)
Аспартам (E 951)
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon



Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 9800291

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

Дата на първо разрешаване: 18 септември 1998 г.
Дата на последно подновяване: 18 март 2010 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

