

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сингулар 10 mg филмирани таблетки
Singulair 10 mg film-coated tablets

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа монтелукаст натрий (montelukast sodium), еквивалентен на 10 mg монтелукаст.

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

Този лекарствен продукт съдържа 89,3 mg лактоза монохидрат на таблетка.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бежова, закръглено-четвъртита филмирана таблетка, размер 7.9 mm x 7.9 mm с надпис „Singulair“ от едната страна и „MSD 117“ 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 краткодействащите бета-агонисти „при нужда“ не осигуряват задоволителен клиничен контрол върху астмата. При астматични пациенти, при които Сингулар е показан за лечение на астма, Сингулар може да облекчи също симптомите на сезонен алергичен ринит.

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

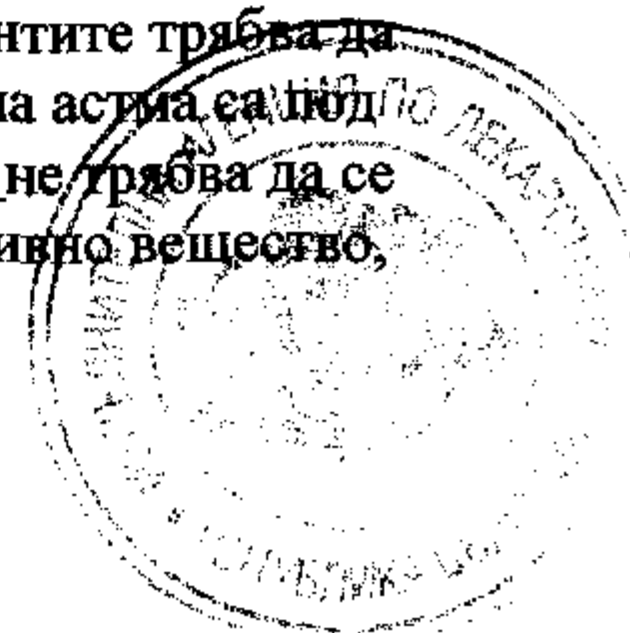
Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 15 години и по-големи с астма или с астма и съпътстващ сезонен алергичен ринит е една таблетка от 10 mg дневно, приета вечер.

Общи препоръки

Терапевтичният ефект на Сингулар върху параметрите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. Сингулар може да се приема със или без храна. 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. Сингулар не трябва да се приема съпътстващо с други лекарствени продукти, съдържащи същото активно вещество, монтелукаст.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	9800292
Разрешение №	63176 27-07-2023
BG/MA/MP -	
Одобрение №	



Не е необходима корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или 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.

Терапия със Сингулар във връзка с друго лечение на астмата

Сингулар може да бъде добавен към вече съществуваща терапевтична схема на пациента.

Инхалаторни кортикостероиди: лечението със Сингулар може да се използва като допълваща терапия, когато инхалаторните кортикостероиди, заедно с краткодействащите бета-агонисти „при нужда“, не осигуряват задоволителен клиничен контрол върху астмата. Сингулар не трябва рязко да замести инхалаторните кортикостероиди (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Сингулар 10 mg филмирани таблетки не трябва да се използва при деца на възраст под 15 години. Безопасността и ефикасността на Сингулар 10 mg филмирани таблетки при деца на възраст под 15 години не са установени.

Предлагат се 5 mg таблетки за дъвчене за педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години.

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

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

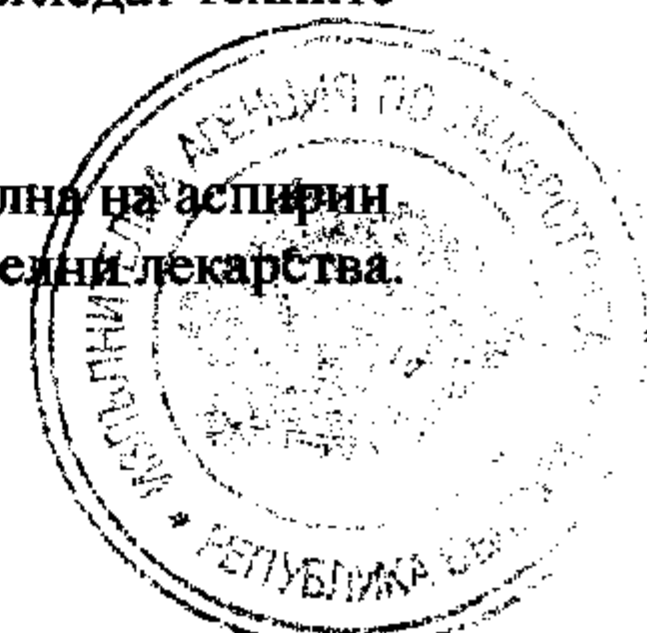
Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват пероралния монтелукаст за лечение на остри астматични пристъпи и да имат на разположение обичайното си животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват бързодействащи инхалаторни бета-агонисти. Пациентите трябва да потърсят лекарски съвет колкото може по-рано, ако имат нужда от повече инхалации с бързодействащ 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, понякога изясняваща се с клинични прояви на васкулит, съответстващи на синдрома на Churg-Strauss, състояние, което често се лекува със системни кортикостероиди. Тези състояния понякога се свързват с намаляване или прекъсване на пероралната терапия с кортикостероиди. Въпреки, че не е установена причинно-следствена връзка с левкотриеновия рецепторен антагонизъм, 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 пациенти с чувствителна на аспирин астма да избягват приема на аспирин и други нестероидни противовъзпалителни лекарства.



Съобщават се невро-психични събития като промяна в поведението, депресия и суицидност при всички възрастови групи, приемащи монтелукаст (вж. точка 4.8). Тези симптомите могат да бъдат сериозни и продължителни, ако лечението не се прекрати. По тази причина, лечението с монтелукаст трябва да бъде прекратено, ако настъпят невро-психични симптоми по време на лечението. Посъветвайте пациентите и/или лицата, които се грижат за тях, да бъдат внимателни за невро-психични събития и ги инструктирайте да уведомят техния лекар, ако настъпят такива промени в поведението.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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.

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 или хронично лечение на астма. В клиничните проучвания 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 (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 фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

In vitro проучвания са показали, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Но данни от клинични проучвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представителен за лекарствените продукти, които се метаболизират основно чрез CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP2C8 *in vivo*. Ето защо не се допуска, че монтелукаст променя значително метаболизма на лекарствени продукти, 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, с астма.
- 10 mg филмирани таблетки при приблизително 400 възрастни пациенти с астма със сезонен алергичен ринит на възраст 15 години и повече.
- 5 mg таблетки за дъвчене при приблизително 1 750 педиатрични пациенти с астма 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 с астма, 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	

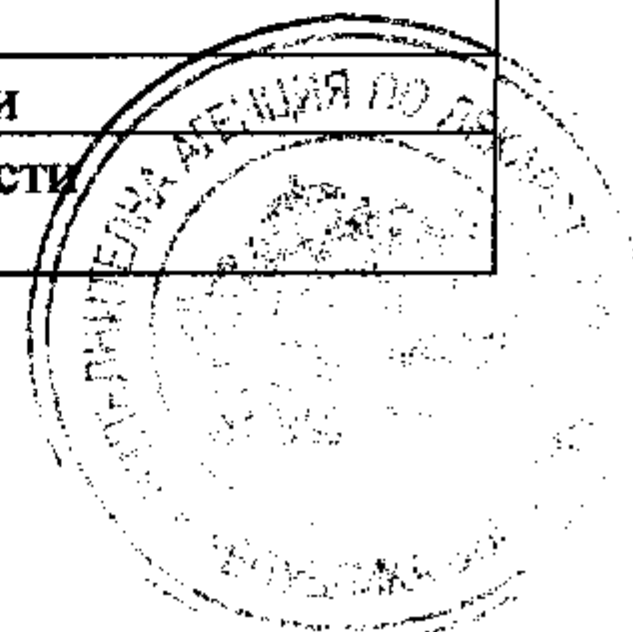
При продължително лечение в клиничните изпитвания с ограничен брой пациенти за период до 2 години при възрастни и за период до 12 месеца при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 14 години възраст, профилът на безопасност не се променя.

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
Стомашно-чревни нарушения	диария [‡] , гадене [‡] , повръщане [‡]	чести
	сухота в устата, диспепсия	нечести
Хепатобилиарни нарушения	повишени нива на серумните трансаминази (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



Системо-органен клас	Нежелани реакции	Категория честота*
<p>*Категория за честота: Определена за всяка нежелана реакция според честотата, съобщена в базата данни на клиничните 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 ($< 1/10\ 000$).</p> <p>†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.</p> <p>‡ 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.</p> <p>§ Категория честота: редки</p>		

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, повръщане 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
ATC код: R03D C03

Механизъм на действие

Цистеинил левкотриените (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни проастматични медиатори се свързват с цистеинил левкотриенови (CysLT) рецептори. Тип I CysLT (CysLT₁) рецепторът се намира във въздухоносните пътища на човека (включително гладкомускулни клетки и макрофаги) и в други проинфламаторни клетки (включително еозинофили и определени миелоидни стволови клетки). CysLT са свързани с патогизиологията на астмата и алергичния ринит. При астма медираните от левкотриени ефекти включват бронхоконстрикция, лигавична секреция, съдова пропускливост и еозинофилно въвличане. При 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 CysLT.

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 11 % или повече спрямо изходните, докато приблизително 42 % от пациентите, лекувани с монтелукаст, постигат същия отговор).

Проведено е клинично проучване за оценка на монтелукаст при симптоматичното лечение на сезонен алергичен ринит при астматични възрастни и юноши на възраст 15 години и по-големи, със съпътстващ сезонен алергичен ринит. В това проучване монтелукаст 10 mg таблетки, приеман веднъж дневно, показва значително подобрение в скалата за оценка на дневните симптоми на ринит, в сравнение с плацебо. Скалата на дневните симптоми на ринит е средноаритметичното от скалата на дневните назални симптоми (средни стойности за назална конгестия, хрема, кихане, назален сърбеж) и скалата на нощните симптоми (средни стойности за назална конгестия при събуждане, трудности при заспиване и брой нощни събуждания). Общите оценки за алергичен ринит, получени от пациенти и лекари, са значително по-добри в сравнение с плацебо. Оценката на ефикасност при астма не е първична цел при това проучване.

В 8-седмично проучване 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 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).

Значително намаление на индуцираната от физически усилия бронхоконстрикция (ЕІВ) е демонстрирана при 12-седмично проучване при възрастни (максимално понижение на FEO_1 22,33 % за монтелукаст спрямо 32,40 % за плацебо; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходните стойности FEO_1 44,22 минути спрямо 60,64 минути). Този ефект е последователен през 12-седмичния период на проучването. Намалението на ЕІВ също е демонстрирано в краткосрочно проучване при педиатрични пациенти (максимално понижение на FEO_1 18,27 % спрямо 26,11 %; време за възстановяване до ниво около 5 % от изходното FEO_1 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 подобрене в контрола на астмата (FEO_1 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 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 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.

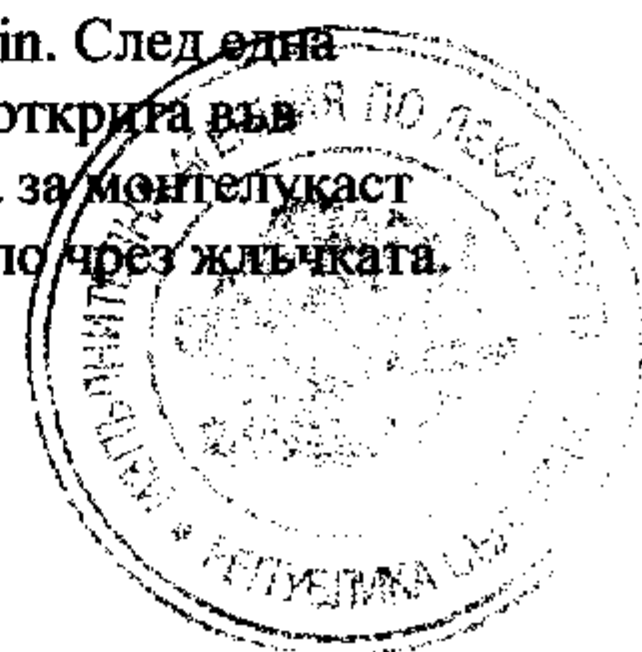
Биотрансформация

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 плазменият 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 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 на фертилитета при женски плъхове е 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 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

Ядро на таблетката:

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Кроскармелоза натрий

Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Хидроксипропилцелулоза (E 463)

Хипромелоза

Титанов диоксид (E 171)

Червен железен оксид (E 172)

Жълт железен оксид (E 172)



Карнаубски восък

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 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 10 mg се предлага в опаковки от 14 и 28 филмирани таблетки /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

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

Рег. № 9800292

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

