

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Actamone 4 mg žvečljive tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 4 mg žvečljiva tableta zdravila Actamone vsebuje natrijev montelukastat v količini, ki ustreza 4 mg montelukasta.

*Pomožne snovi z znanim učinkom:*

Ena žvečljiva tableta Actamone 4 mg vsebuje 3,6 mg laktoze monohidrat in 1,2 mg aspartama.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

Rožnata, marmorirana, ovalna bikonveksna tableta, velikosti 7,8 mm x 11 mm z vtisnjeno oznako M4 na eni strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Actamone je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, ki imajo blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z inhalacijskimi kortikosteroidi in pri katerih kratko delujoči agonisti beta pri uporabi "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo Actamone 4 mg žvečljive tablete je mogoče uporabiti tudi kot alternativo zdravljenje z nizkoodmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri bolnikih, starih od 2 do 5 let z blago persistentno astmo, ki v zadnjem času niso imeli hudih napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov in pri katerih se je izkazalo, da niso zmožni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Actamone je indicirano pri bolnikih od 2. leta starosti dalje tudi za preprečevanje astme, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno dejavnostjo izzvana bronhokonstrikcija.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

*Način uporabe:*

za peroralno uporabo

Tableto je treba prežvečiti.

Zdravilo je treba otroku dati pod nadzorom odrasle osebe. Odmerjanje za pediatrične bolnike, stare od 2 do 5 let, je ena 4 mg žvečljiva tableta na dan, ki jo vzamejo zvečer. Če se zdravilo Actamone zaužije s hrano, ga je treba vzeti 1 uro pred obrokom ali 2 uri po obroku. Odmerka za to starostno skupino ni treba prilagajati. Žvečljive tablete zdravila Actamone 4 mg niso priporočljive za otroke, mlajše od 2 let.

Za otroke, ki imajo težave z jemanjem žvečljivih tablet, je na voljo oblika z zrnici.

*Splošna priporočila:*

Terapevtski učinek zdravila Actamone na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Actamone nadaljujejo tako v primeru, da je astma pod nadzorom, kot tudi v obdobjih poslabšanja astme.

Pri bolnikih z ledvično insufienco ali blago do zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

*Zdravilo Actamone kot alternativa zdravljenju z nizkoodmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri blagi persistentni astmi:*

Samostojno zdravljenje z montelukastom ni priporočljivo pri bolnikih z zmerno persistentno astmo. Uporaba montelukasta kot alternativa zdravljenju z nizkoodmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri otrocih starih 2 do 5 let z blago persistentno astmo je primerna le pri bolnikih, ki v zadnjem času niso imeli hudih napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov in pri katerih se je izkazalo, da niso zmožni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.1). Blaga persistentna astma je definirana s simptomi več kot enkrat na teden, a manj kot enkrat na dan, nočni simptomi več kot dvakrat na mesec, a manj kot enkrat na teden in normalno pljučno funkcijo med epizodami. Če se na kontrolnem pregledu (običajno v roku enega meseca) izkaže, da zadosten nadzor nad astmo ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju, ki temelji na stopenjskem zdravljenju astme. Pri bolnikih je treba nadzor nad astmo periodično ocenjevati.

*Zdravilo Actamone za preprečevanje astme pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu:*

Pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, se lahko persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem z bronhokonstrikcijo ob naporu. Stanje bolnikov je treba oceniti po 2 do 4 tednih zdravljenja z montelukastom. Če ni dosežen zadosten odziv, pride v poštev dodatno ali drugačno zdravljenje.

*Zdravljenje z zdravilom Actamone v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme:*

Če se zdravilo Actamone uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, zdravila Actamone ne smemo nenadoma zamenjati namesto inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Za druge starostne skupine so na voljo druge jakosti in farmacevtske oblike montelukasta.

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za odrasle stare 15 let in več.

5 mg žvečljive tablete so na voljo za pediatrične bolnike stare 6 do 14 let

4 mg zrnca so na voljo za pediatrične bolnike stare 6 mesecev do 5 let.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Diagnoza persistentne astme pri zelo malih otrocih (6 mesecev do 2 leti) mora biti postavljena s strani pediatra ali pulmologa.

Bolnikom je treba svetovati, naj montelukasta za peroralno uporabo nikoli ne uporabljajo za zdravljenje akutnih napadov astme in naj imajo za takšne primere vedno na voljo ustrezno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Bolniki se morajo čim prej posvetovati z zdravnikom, če potrebujejo več inhalacij kratkodelujočega agonista beta kot po navadi.

Inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov se ne sme nikoli nenadoma nadomestiti z montelukastom.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasni uporabi montelukasta, odmerke peroralnih kortikosteroidov lahko zmanjša.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki se večasih pokaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kar je v skladu z Churg-Straussovem sindromom, stanju, ki se ga pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, a ne vedno, povezani z zmanjšanjem ali prenehanjem uporabe peroralnih kortikosteroidov. Čeprav ni bila dokazana vzročna povezava z antagonisti levkotrienskih receptorjev, morajo biti zdravniki pri bolnikih pozorni na eozinofilijo, vaskulitičen izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Zdravilo Actamone vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Ta lahko škoduje osebam s fenilketonurijo. Zdravilo Actamone vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) za montelukast se je med sočasno uporabo fenobarbitala zmanjšala za približno 40 %. Ker se montelukast presnavlja s CYP3A4, 2C8 in 2C9 je zlasti pri otrocih potrebna previdnost, če je uporabljen hkrati z induktorji CYP3A4, 2C8 in 2C9, npr. s fenitoinom, fenobarbitalom ali rifampicinom.

Montelukast se lahko uporablja skupaj z drugimi pogosto uporabljenimi zdravili za profilakso in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerek montelukasta ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina ali varfarina.

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Toda podatki klinične študije medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in rosiglitazon (testni substrat, reprezentativen za zdravila, ki se presnavljajo predvsem s CYP 2C8), so pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ni pričakovati, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo zdravil, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat CYP 2C8 in, v manj pomembni meri, 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in gemfibrozil (zaviralec CYP 2C8 in 2C9), je gemfibrozil povečal sistemske izpostavljenosti montelukastu za 4,4-krat. V primeru sočasne uporabe montelukasta in gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 rutinska prilagoditev odmerka montelukasta ni potrebna, vendar pa se mora zdravnik zavedati možnosti povečanja neželenih učinkov.

Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. s trimetoprimom). Sočasna uporaba montelukasta in itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP 3A4, ni pomembno povečala sistemske izpostavljenosti montelukastu.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### *Nnosečnost*

Študije na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Omejeni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz o nosečnostih ne kažejo vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (tj. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Zdravilo Actamone se sme v nosečnosti uporabljati le, če se oceni, da je uporaba nujno potrebna.

## Dojenje

Študije na podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se montelukast izloča v materino mleko tudi pri človeku.

Zdravilo Actamone se sme pri doječih materah uporabljati le, če se oceni, da je to nujno potrebno.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni pričakovati, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Vendar so posamezni bolniki v zelo redkih primerih navajali zaspanost ali omotico.

## 4.8 Neželeni učinki

Montelukast so preskušali v kliničnih študijah pri bolnikih s persistentno astmo, kot je napisano v nadaljevanju:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več
  - 5 mg žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, in
  - 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let.
  - 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 2 leti
- Montelukast so preskušali v kliničnih študijah pri bolnikih s intermitentno astmo, kot je napisano v nadaljevanju: 4 mg zrnca in žvečljive tablete pri 1038 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let.

Naslednji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili v kliničnih študijah opisani pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, in z večjo pogostostjo kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Bolniki, stari 15 let ali več (dve 12-tedenski študiji, n = 795)	Pediatrični bolniki od 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija, n = 201) (dve 56-tedenski študiji, n = 615)	Pediatrični bolniki od 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija, n = 461) (ena 48-tedenska študija, n = 278)	Pediatrični bolniki od 6 mesecev do 2 let (ena 6-tedenska študija, n=175)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol		hiperkinezija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu	diarea
Bolezni kože in podkožja				ekcematični dermatitis, izpuščaji
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preskušanjih z majhnim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Skupno se je z montelukastom zdravilo 502 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 5 let vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dlje časa in 534 bolnikov 12 mesecev ali dlje časa. Tudi pri teh bolnikih se varnostni profil med dolgotrajnim zdravljenjem ni spremenil.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih starih od 6 mesecev do 2 let se ni spremenil pri zdravljenjih do 3 mesecev.

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinki poročani po prihodu zdravila na trg so navedeni po organskih sistemih in specifičnih izrazih za neželeni učinek v spodnji tabeli. Kategorije pogostnosti so bile ocenjene na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj.

<b>Organski sistem</b>	<b>Izraz za neželeni učinek</b>	<b>Kategorija pogostnosti *</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal†	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	večja nagnjenost h krvavitvam	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso	občasni
	eozinofilna infiltracija jeter	zelo redki
Psihiatrične motnje	nenormalnosti sanj, vključno z nočnimi morami, nespečnost, somnambulizem, anksioznost, agitiranost, vključno z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom in tremorjem**)	občasni
	motnje pozornosti, poslabšanje spomina	redki
	halucinacije, dezorientiranost, samomorilno razmišljanje in vedenje (suicidalnost)	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost, parestezije/hipestezija, konvulzije	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	občasni
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
Bolezni prebavil	driska‡, navzea‡, bruhanje‡	pogosti
	suhost ust, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje serumskih transaminaz (ALT, AST),	pogosti
	hepatitis (vključno s holestatsko, jetrnocelično in mešano okvaro jeter)	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj‡	pogosti
	podplutbe, urtikarija, srbenje	občasni
	angioedem	redki

	nodozni eritem, multiformni eritem	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, vključno z mišičnimi krči	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija†	pogosti
	astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edemi	občasni

\* Kategorija pogostnosti: Za vsak izraz za neželeni učinek je opredeljena glede na incidenco, navedeno v podatkovni bazi kliničnih preskušanj: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

\*Pogostnost: redki

† Ta neželeni učinek, zabeležen kot zelo pogost pri prejemnikih montelukasta, je bil zabeležen kot zelo pogost tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.

‡ Ta neželeni učinek, zabeležen kot pogost pri prejemnikih montelukasta, je bil zabeležen kot pogost tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana Faks: + 386 (0)1 434 76 46 e-pošta: [farmakovigilanca@kclj.si](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V daljših študijah astme so odrasli bolniki montelukast prejeli 22 tednov v odmerkih do 200 mg/dan, v kratkoročnih študijah pa približno en teden do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Vključena so poročila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V večini primerov prevelikega odmerjanja neželenih učinkov ni bilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta, in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Ni znano, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

**Farmakoterapevtska skupina:** antagonisti levkotrienskih receptorjev

**Oznaka ATC:** R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, med drugim iz mastocitov in eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske receptorje (CysLT), ki jih najdemo v človeških dihalih in povzročijo reakcije v dihalnih poteh, vključno z bronhokonstrikcijo, izločanjem sluzi, spremenjeno prepustnostjo žil in kopičenjem eozinofilcev.

Montelukast je peroralno aktivna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na CysLT<sub>1</sub> receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo izzvano z inhalacijo LTD<sub>4</sub> že v 5 mg

odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v dveh urah po peroralni uporabi. Bronhodilatacijski učinek, povzroččen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe - zgodnjo in pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi zaviranja reakcije na antigen. Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi in hkrati izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdih FEV<sub>1</sub> (10,4 % glede na izhodiščno vrednost 2,7 %) in dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (24,5 l/min glede na začetno vrednost 3,3 l/min) ter pomembno zmanjšanje celotne uporabe agonista beta (-26,1 % glede na začetno vrednost -4,6 %). Izboljšanje ocene dnevnih in nočnih simptomov astme o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot s placebom.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast v primerjavi z beklometazonom samim je znašal za FEV<sub>1</sub> 5,43 % v primerjavi z 1,04 %; uporaba agonista beta -8,70 % v primerjavi z 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan z inhalacijskim nastavkom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, je pa med 12-tedensko študijo beklometazon dosegel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetno vrednost za montelukast v primerjavi z beklometazonom za FEV<sub>1</sub> 7,49 % v primerjavi s 13,3 %; uporaba agonista beta -28,28 % v primerjavi z -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom velik odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom dosegel podobne klinične odzive (npr. 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom je doseglo izboljšanje FEV<sub>1</sub> za približno 11 % ali več v primerjavi z začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo enak odziv).

V 12-tedenski, s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme v primerjavi s placebom ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje z inhalacijskimi (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroidi ali z inhalacijskim (z uporabo razpršilnikov ali brez)natrijevim kromoglikatom. Šestdeset odstotkov bolnikov ni prejelo nobenih drugih kontrolnih zdravil. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavam pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom prav tako zmanjšal uporabo agonista beta za uporabo "po potrebi" in uporabo kortikosteroidov kot rešitev v primeru poslabšanj astme. Bolniki, ki so prejeli montelukast, so bili več dni brez astme kot tisti, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan pomembno ( $p \leq 0,001$ ) zmanjšal letni delež epizod poslabšanj (EP) astme v primerjavi s placebom (1,60 EP v primerjavi z 2,34 EP). (EP so bila opredeljena kot  $\geq 3$  zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, ki so zahtevali uporabo agonista beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih), ali bolnišnično zdravljenje astme.) Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95 % IZ (16,9, 44,1).

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV<sub>1</sub> 8,71 % v primerjavi z 4,16% spremembe od izhodišča), dopoldanski PEFR 27,9 l/min v primerjavi z 17,8 l/min glede na izhodišče) in je zmanjšal uporabo agonista beta za uporabo "po potrebi" (-11,7 % v primerjavi z +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni študiji, kjer so primerjali učinkovitost montelukasta z inhalacijskim flutikazonom na nadzor astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let z blago persistentno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona, kar zadeva povečanje odstotka dni brez olajševalnega zdravila za astmo ("rescue-free days"; RFD), ki je bil primarna končna točka študije. V povprečju se je v 12-mesečnem obdobju zdravljenja odstotek RFD povečal z 61,6 na 84,0 v skupini, ki je prejela montelukast in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je

prejemala flutikazon. Razlika v povprečnem povečanju odstotka RFD, izračunana po metodi najmanjših kvadratov med skupinama, je bila statistično pomembna (-2,8 s 95 % IZ; -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej določene meje, da klinično ni slabši. Oba, montelukast in flutikazon sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ocenjevanih v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

FEV<sub>1</sub> se je v skupini, ki je prejela montelukast povečal z 1,83 l na 2,09 l in v skupini, ki je prejela flutikazon z 1,85 l na 2,14 l. Razlika v povprečnem povečanju FEV<sub>1</sub> po metodi najmanjših kvadratov med skupinama je bila -0,02 l s 95 % IZ (-0,06, 0,02). Povprečno povečanje v odstotku predvidenega FEV<sub>1</sub> od začetne vrednosti je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika v povprečnih spremembah v odstotku napovedanega FEV<sub>1</sub> od začetne vrednosti po metodi najmanjših kvadratov je bila -2,2 % (95 % IZ: -3,6, -0,7).

Odstotek dni z uporabo agonista beta se je zmanjšal z 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejela montelukast in z 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejela flutikazon. Povprečna razlika odstotka dni z uporabo agonista beta po metodi najmanjših kvadratov med skupinama je bila statistično značilna, 2,7 (95 % IZ: 0,9, 4,5).

Odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme je definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nepredviden pregled pri zdravniku, pregled v ambulanti za nujno pomoč ali zdravljenje v bolnišnici) je bil v skupini z montelukastom 32,2 in v skupini s flutikazonom 25,6.

Razmerje obolevnosti (95 %) je bilo statistično značilno, 1,38 (1,04, 1,84).

Odstotek bolnikov ki so tekom študije uporabljali sistemske (predvsem peroralne) kortikosteroide, je bil v skupini z montelukastom 17,8 % in v skupini s flutikazonom 10,5 %. Razlika v povprečju po metodi najmanjših kvadratov med skupinama je bila statistično značilna, 7,3 % (95 % IZ: 2,9, 11,7).

Pomembno zmanjšanje s telesnim naporom izzvane bronhokonstrikcije so dokazali v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji upad FEV<sub>1</sub> 22,33 % z montelukastom in 32,40 % s placebom, čas do okrevanja v okviru 5 % izhodiščnega FEV<sub>1</sub> 44,22 min v primerjavi s 60,64 min). Ta učinek je bil prisoten ves čas 12-tedenske študije. Zmanjšanje s telesnim naporom izzvane bronhokonstrikcije so dokazali tudi v kratkotrajni študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let (največji upad FEV<sub>1</sub> 18,27 % v prim. s 26,11 %, čas do okrevanja v okviru 5 % začetne vrednosti FEV<sub>1</sub> 17,76 min v primerjavi s 27,98 min). Učinek je bil v obeh študijah dokazan na koncu odmernega intervala enkrat na dan.

Astmatičnih bolnikom, občutljivim za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno dobivali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo urejenosti astme (FEV<sub>1</sub> 8,55 % v primerjavi z -1,74 % spremembe od izhodišča in zmanjšanje celotne uporabe agonista beta -27,78 % v primerjavi z 2,09 % spremembo od glede na začetek zdravljenja).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Po uporabi 10 mg filmsko obložene tablete pri odraslih na tešče je povprečna največja koncentracija zdravila v plazmi (C<sub>max</sub>) dosežena v treh urah (t<sub>max</sub>). Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na biološko uporabnost in C<sub>max</sub> peroralno uporabljenega zdravila. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preskušanjih, v katerih so 10 mg filmsko obložene tablete aplicirali ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je bila pri odraslih C<sub>max</sub> dosežena dve uri po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4 mg žvečljivih tablete na tešče pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, je bila C<sub>max</sub> dosežena 2 uri po uporabi. Povprečna C<sub>max</sub> je 66 % višja, medtem ko je povprečna C<sub>min</sub> nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

### *Porazdelitev*

Montelukast je v več kot 99 % vezan na plazemske proteine. Povprečni volumen porazdelitve montelukasta v stanju dinamičnega ravnovesja znaša od 8 do 11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom pri podganah kažejo minimalno prenehanje prek krvno-možganske bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 urah po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

### *Biotransformacija*

Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah s terapevtskimi odmerki je koncentracija presnovkov montelukasta v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih in otrocih nezaznavna.

*In vitro* študije z uporabo mikrosomov človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Na podlagi dodatnih rezultatov z mikrosomi človeških jeter *in vitro* terapevtska koncentracija montelukasta v plazmi ne zavira citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku montelukasta je minimalen.

### *Izločanje*

Povprečni plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta se je 86 % radioaktivnosti pojavilo v blatu, ki so ga zbirali 5 dni in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločijo skoraj izključno z žolčem.

*Značilnosti pri bolnikih.* Pri starejših bolnikih in bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter odmerkov ni treba prilagajati. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo insuficienco jeter (Child-Pugh > 9) ni farmakokinetičnih podatkov.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60-krat večji odmerek od priporočenega pri odraslih) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Tega učinka ni bilo pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše biokemične spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov v serumu, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje slin, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti znaki so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti za več kot 24-krat večji od klinične ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. V študiji plodnosti samic pri podganah so pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24-krat večji od klinične sistemsko izpostavljenosti kliničnemu odmerku, v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se pri živalih izloča v mleko samic.

Po enem peroralnem odmerku natrijeve soli montelukastata do 5000 mg/kg pri miših in podganah (15.000 mg/m<sup>2</sup> pri miših in 30.000 mg/m<sup>2</sup> pri podganah), kar je bil največji testirani odmerek, ni bilo smrtnih primerov. Ta odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnomu odmerku za odraslega človeka (glede na telesno maso odraslega bolnika teškega 50 kg).

Ugotovili so, da montelukast pri miših ni fototoksičen za UVA, UVB ali vidni spekter svetlobe pri odmerkih do 500 mg/kg/dan (približno > 200-kratna na podlagi sistemsko izpostavljenosti).

Montelukast ni bil ne mutagen v *in vitro* in *in vivo* preizkušanjih niti tumorogen pri glodalcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza

premreženi natrijev karmelozat

manitol

aspartam (E951)

magnezijev stearat

*Mešanica barvil PB-24880:*

laktoza monohidrat

rdeči železov oksid (E172)

*Češnjeva aroma silarom:*

arome, identične naravnim

aromatični pripravki

naravne aromatične snovi

maltodekstrin (iz krompirja)

arabski gumi (E414)

triacetin (E1518)

etilmaltol

maltol

alfa-tokoferol (E307)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.  
Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz OPA-Al-PVC/Al:

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 žvečljivih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/11/02054/010-018

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 11.02.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 18.4.2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

2.9.2015