

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Актамон 4 mg таблетки за дъвчене  
Actamone 4 mg chewable tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № ... 20160312

Разрешение № 11-31179 / 19-10-2015

Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка Актамон 4 mg таблетка за дъвчене съдържа монтелукаст натрий (*montelukast sodium*), еквивалентен на 4 mg монтелукаст (*montelukast*).

*Помощни вещества с известно действие:*

Всяка Актамон 4 mg таблетка за дъвчене съдържа 3,6 mg лактоза монохидрат и 1,2 mg аспартам.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене

Розова, мозаечна, овална, двойноизпъкнала таблетка, с размери 7,8 mm x 11 mm, гравирани с „M4“ от едната страна.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Актамон е показан като допълнителна терапия за лечение на астма при пациенти от 2 до 5-годишна възраст с лека до умерена персистираща астма, която не е контролирана адекватно с инхалаторни кортикостероиди и при която краткодействащите бета-агонисти не осигуряват адекватен клиничен контрол на астмата.

Актамон може също така да бъде алтернативен избор на лечение на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди при пациенти на възраст от 2 до 5 години с лека персистираща астма, които не са имали наскоро тежки астматични пристъпи, за които да е била необходима употребата на перорални кортикостероиди, и при които е доказано, че не могат да приемат инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Актамон освен това е показан за профилактика на астма при пациенти на 2-годишна възраст и по-големи, при която преобладаващият компонент е бронхоспазъм, индуциран от физическо усилие.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

*Начин на приложение:*

За перорално приложение. Таблетката трябва да се дъвче.

Този лекарствен продукт трябва да се дава на дете под наблюдението на възрастен. Дозировката при педиатрични пациенти на възраст между 2 и 5 години е една таблетка за дъвчене от 4 mg дневно, приемана вечер. По отношение на приема на храна, Актамон трябва да се взема 1 час преди или 2 часа след хранене. Не е необходима корекция на дозировката в тази възрастова група. Актамон 4 mg таблетки за дъвчене не се препоръчва за пациенти под 2-годишна възраст.



За деца, които имат проблеми с приемане на таблетка за дъвчене, е налична лекарствена форма във вид на гранули.

*Общи препоръки:*

Терапевтичният ефект на Актамон върху показателите за контрол на астмата се проявява в рамките на един ден. На пациентите трябва да бъде препоръчано да продължат да приемат Актамон, дори ако тяхната астма е 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 чернодробно увреждане. Няма данни за пациенти с тежки чернодробни увреждания. Дозировката е една и съща при мъже и жени.

*Актамон като алтернативен избор на лечение на нискодозови инхалаторни кортикостероиди при лека персистираща астма:*

Монтелукаст не се препоръчва като монотерапия при пациенти с умерена персистираща астма. Употребата на монтелукаст като алтернативен избор на лечение на нискодозовите инхалаторни кортикостероиди при деца от 2 до 5-годишна възраст с лека персистираща астма трябва да се обмисли само при пациенти, които нямат настояща анамнеза за сериозни астматични пристъпи, изискващи употреба на перорални кортикостероиди, и които са показали, че не могат да използват инхалаторни кортикостероиди (вж. точка 4.1). Леката персистираща астма се определя 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 стъпаловидна система за лечение на астма. Пациентите трябва периодично да бъдат оценявани за контрола на тяхната астма.

*Актамон като профилактика на астма при пациенти от 2 до 5-годишна възраст, при които преобладаващият компонент е индуцирания от физическо усилие бронхоспазъм.*

При пациенти от 2 до 5-годишна възраст индуцираният от физическо усилие бронхоспазъм може да бъде преобладаващ израз на персистираща астма, която изисква лечение с инхалаторни кортикостероиди. Пациентите трябва да се оценяват след 2 до 4-седмично лечение с монтелукаст. Ако не се постигне задоволителен отговор, трябва да се обмисли допълнително или различно лечение.

*Терапия с Актамон във връзка с други лечения на астма:*

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

За другите възрастови групи се предлагат други дозови и лекарствени форми на монтелукаст. За възрастни на 15 и повече години са налични филмирани таблетки от 10 mg . За педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст са налични таблетки за дъвчене от 5 mg. За педиатрични пациенти от 6-месечна до 5-годишна възраст са налични гранули от 4 mg.

### 4.3 Противопоказания

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



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Диагнозата персистираща астма при много малки деца (от 6-месечна до 2-годишна възраст) следва да бъде установена от педиатър или пулмолог.

Пациентите трябва да бъдат съветвани никога да не използват перорално монтелукаст за лечение на остри пристъпи на астма, както и да държат на разположение своето обичайно животоспасяващо лекарство за тази цел в готовност. Ако настъпи остър пристъп, трябва да се използват краткочействащи инхалаторни бета-агонисти. Пациентите трябва да се обърнат за съвет към лекуващия ги лекар колкото е възможно по-скоро, ако се нуждаят от повече инхалации от краткочействащи бета-агонисти, отколкото е обичайно.

Монтелукаст не трябва рязко да замества инхалаторните или пероралните кортикостероиди.

Няма данни, които да показват, че дозата на пероралните кортикостероиди може да бъде понижена, когато едновременно се дава и 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. Тези случаи понякога са свързани с намаляване или прекъсване на лечението с перорални кортикостероиди. Въпреки че причинно-следствена връзка с антагонистите на левкотриеновите рецептори не е установена, лекарите трябва да внимават за поява на еозинофилия, васкулитен обрив, влошаване на белодробните симптоми, усложнения от страна на сърцето и/или невропатия при техните пациенти. При пациенти, с поява на тези симптоми, трябва да бъде направена преоценка и да се преразгледа техния терапевтичният режим.

Актамон съдържа аспартам, източник на фенилаланин. Може да бъде вреден за хора с фенилкетонурия.

Актамон съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) за монтелукаст намалява приблизително с 40% при лица с едновременно приложение на фенобарбитал. Тъй като монтелукаст се метаболизира от CYP 3A4, 2C8, и 2C9, е необходимо повишено внимание, особено при деца, когато монтелукаст се прилага едновременно с индуктори на CYP 3A4, 2C8, и 2C9, като фенитоин, фенобарбитал и рифампицин.

Монтелукаст може да бъде прилаган с други видове лечение, използвани обикновено за профилактиката и хроничното лечение на астма. В клиничните изпитвания за лекарствените взаимодействия, препоръчаната клинична доза на монтелукаст няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на следните лекарствени продукти: теофилин, преднизон, преднизолон, перорални контрацептиви (етинилестрадиол/норетиндрон 35/1), терфенадин, дигоксин и варфарин.

*In vitro* изпитвания показват, че монтелукаст е мощен инхибитор на CYP 2C8. Въпреки това, данните от клиничното проучване за лекарствени взаимодействия, включващо монтелукаст и розиглитазон (проучван субстрат, представител на лекарства, които се метаболизират основно от CYP 2C8) показват, че монтелукаст не инхибира CYP 2C8 *in vivo*. Затова не се очаква монтелукаст да повлиява съществено метаболизма на лекарствата, метаболизирани от този ензим (напр. паклигасел, розиглитазон и репаглинид).

Ин витро проучвания са показали, че монтелукаст е субстрат на CYP 2C8 в по-малко значима степен от 2C9 и 3A4. В клинични изпитвания за лекарствени взаимодействия, включващи монтелукаст и



гемфиброзил (инхибитор на CYP 2C8 както и 2C9), гемфиброзил повишава системната експозиция на монтелукаст от 4,4 пъти. Не се изисква рутинна корекция на дозата на монтелукаст при едновременното прилагане с гемфиброзил или други мощни инхибитори на CYP 2C8, но лекарят трябва да е наясно с потенциалната възможност за увеличаване на нежеланите реакции.

Въз основа на данните от ин витро проучвания, клинично значими лекарствени взаимодействия с по-малко мощни инхибитори на CYP 2C8 (например триметоприм) не се очакват. Едновременното приложение на монтелукаст с итраконазол, силен инхибитор на CYP 3A4, не води до значително увеличаване на системната експозиция на монтелукаст.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### *Бременност*

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

Ограничени данни от наличната база данни при бременност не предполагат причинно-следствена връзка между монтелукаст и малформации (например дефект на крайниците), които са съобщавани рядко в условията на постмаркетингов опит по света.

Актамон може да бъде прилаган по време на бременност само в случай на категорична необходимост.

##### *Кърмене*

Изпитвания при плъхове показват, че монтелукаст се екскретира в кърмата (вж. точка 5.3). Не е известно дали монтелукаст се екскретира в човешкото мляко.

Актамон може да бъде използван от майки-кърмачки само, ако е изключително необходим.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не се очаква монтелукаст да повлиява способността на пациентите за шофиране или работа с машини. Въпреки това, в много редки случаи има съобщения за световъртеж или сънливост.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Монтелукаст е оценяван в клинични изпитвания при пациенти с персистираща астма както следва:

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

Монтелукаст е оценяван в клинично проучване при пациенти с интермитентна астма, както следва:

- 4 mg гранули и таблетки за дъвчене при 1 038 деца от 6-месечна до 5-годишна възраст

Следните нежелани лекарствени реакции в клинични изпитвания са докладвани често ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) при пациенти лекувани с монтелукаст с по-голяма честота отколкото при пациентите лекувани с плацебо:

| Системо-органични класове | Възрастни пациенти | Педиатрични пациенти 6 до 14 години (едно 8-седмично | Педиатрични пациенти 2 до 5 години (едно 12- | Педиатрични пациенти 6 месеца до 2 години (едно 6-седмично |
|---------------------------|--------------------|--|--|--|
|                           |                    |  |  |  |



|   |   |   |   |                                |
|---|---|---|---|--------------------------------|
|   | 15 години и повече<br>(две 12-седмични<br>проучвания;<br>n=795) | проучване; n=201)<br>(две 56-седмични<br>проучвания; n=615) | седмично<br>проучване;<br>n=461)<br>(едно 48-<br>седмично<br>проучване;<br>n=278) | проучване; n=175)              |
| Нарушения на<br>нервната система                        | главоболие  | главоболие  |   | хиперкинезия                   |
| Респираторни,<br>гърдни и<br>медиастинални<br>нарушения |   |   |   | астма                          |
| Стомашно-чревни<br>нарушения                            | болка в корема  |   | болка в корема  | диария                         |
| Нарушения на<br>кожата и подкожната<br>тъкан            |   |   |   | екзематозен<br>дерматит, обрив |
| Общи нарушения и<br>ефекти на мястото на<br>приложение  |   |   | жажда   |                                |

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

Обобщено, 502 педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст са лекувани с монтелукаст за най-малко 3 месеца, 338 за 6 месеца или по-дълго и 534 пациенти за 12 месеца или повече. При продължително лечение профилът на безопасност при тези пациенти не се променя.

Профилът на безопасност при педиатрични пациенти от 6 месеца до 2-годишна възраст не се променя при лечение до 3 месеца.

#### Постмаркетингов опит

Нежеланите реакции, съобщавани при постмаркетингова употреба, са описани по системно-органични класове и специфичния термин за нежелана реакция, в таблицата по-долу. Честотата на нежеланите реакции се оценява на базата на съответни клинични изпитвания.

| Системо-органични класове              | Термин за нежелани реакции  | Категория по честота* |
|--|---|-----------------------|
| Инфекции и инфестации                  | инфекция на горните дихателни пътища†   | Много чести           |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | повишена склонност към кървене  | Редки                 |
| Нарушения на имунната система          | реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия   | Нечести               |
|  | еозинофилна инфилтрация на черния дроб  | Много редки           |
| Психични нарушения                     | нарушения на съня, включително кошмари, безсъние, сомнамбулизъм, , тревожност, безпокойство, възбуда, включително агресивно поведение или враждебност, депресия, психомоторна | Нечести               |



|  |   |             |
|--|---|-------------|
|  | хиперактивност (вкл. раздразнителност, безпокойство и тремор)                             |             |
|  | нарушение на вниманието, нарушение на паметта   | Редки       |
|  | халюцинации, дезориентация, суицидни мисли и поведение (суицидност)                       | 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 |
| 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 и чернодробно увреждане от смесен тип) | Много редки |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан                                   | обрив‡  | Чести       |
|  | синини, уртикария, сърбеж   | Нечести     |
|  | ангиоедем   | Редки       |
|  | еритема нодозум, еритема мултиформе   | Много редки |
| Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите | артралгия, миалгия, включително мускулни крампи   | Нечести     |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение                         | пирексия‡   | Чести       |
|  | астения/изтощение, физическо неразположение, оток   | Нечести     |

\*Категория честота на нежеланите реакции: определя се на база честота на нежеланите реакции, съобщавани при клинични изпитвания: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ).

\*\*Честота: редки

†Тази нежелана реакция, докладвана като много честа при пациенти на монтелукаст, е била докладвана като много честа и при пациенти на плацебо при клинични изпитвания.

‡Тази нежелана реакция, докладвана като честа при пациенти на монтелукаст, е била докладвана като честа и при пациенти на плацебо при клинични изпитвания.

#### Докладване на подозирани нежелани лекарствени 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.: 02 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение при предозиране с монтелукаст. При проучвания за хронична астма, монтелукаст е прилаган при възрастни пациенти в дози до 200 mg/дневно.



продължение на 22 седмици, а при краткосрочни проучвания - до 900 mg/дневно на пациенти за приблизително една седмица, без клинично значими нежелани реакции.

Има съобщения за остро предозиране по време на постмаркетинговия период и клинични изпитвания с монтелукаст. Те включват доклади за възрастни и деца с дози до 1 000 mg (приблизително 61 mg/kg при дете на възраст 42 месеца). Наблюдаваната клинична картина и лабораторни находки са в съответствие с профила на безопасност при възрастните и педиатричните пациенти. В повечето доклади за предозиране не се съобщава за нежелани лекарствени реакции. Най-често срещаните 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 СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

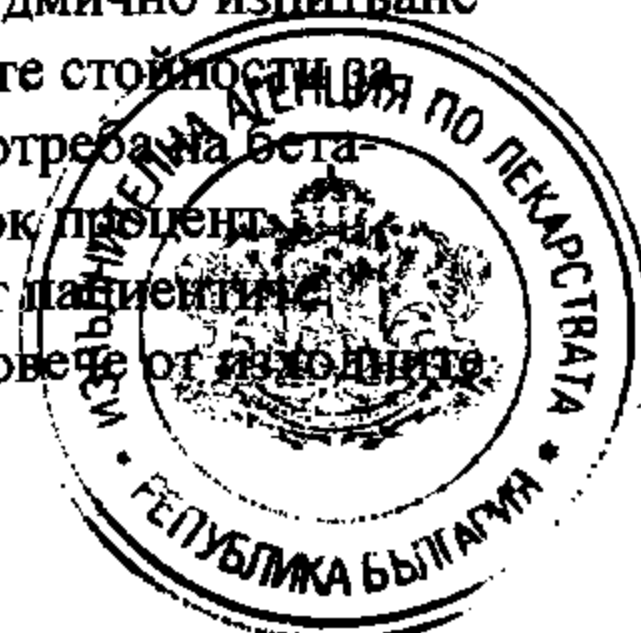
**Фармакотерапевтична група:** Левкотриенови рецепторни антагонисти  
**АТС-код:** R03D C03

Цистениловите левкотриени ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) са мощни възпалителни ейкозаноиди, освобождавани от различни клетки, включително мастоцити и еозинофили. Тези важни про-астматични медиатори се свързват с цистенил левкотриенови рецептори (CysLT), разположени в дихателните пътища при човека и причиняващи ефекти върху дихателните пътища, включително бронхоспазъм, лигавична секреция, васкуларен пермеабилитет и струпване на еозинофили.

Монтелукаст е перорално активно вещество, което се свързва с висок афинитет и селективност с CysLT<sub>1</sub> рецептора. В клиничните изпитвания монтелукаст инхибира бронхоконстрикцията дължаща се на инхалиран  $LTD_4$  при дози по-ниски от 5 mg. Бронходилатацията се наблюдава в рамките на два часа от пероралния прием. Бронходилатиращият ефект, предизвикан от бета-агонист е адитивен към този, предизвикан от монтелукаст. Лечението с монтелукаст инхибира ранната и късната фаза на бронхоконстрикцията, дължаща се на антигенното активиране. Монтелукаст, сравнен с плацебо, намалява еозинофилите в периферната кръв при възрастни и педиатрични пациенти. В отделно проучване, лечението с монтелукаст намалява значимо еозинофилите в дихателните пътища (определени в храчка). 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 проучвания при възрастни монтелукаст 10 mg веднъж дневно, сравнен с плацебо, показва значително подобрение в сутрешния форсиран експираторен обем за една секунда ( $FEV_1$ ) (10,4% спрямо 2,7% промяна спрямо изходните стойности), АМ върховия експираторен дебит (PEFR) (24,5 l/min спрямо 3,3 l/min промяна спрямо изходните стойности), и значително понижава общата употреба на бета-агонист (-26,1% vs -4,6% промяна спрямо изходните стойности). Подобрението на докладваните от пациентите дневни и нощни астматични симптоми е значително по-голямо в сравнение с плацебо.

Проучвания при пациенти показват способността на монтелукаст да допълва клиничния ефект на инхалаторния кортикостероид (% промяна от изходните стойности за инхалаторен беклометазон плюс монтелукаст спрямо беклометазон, респективно за  $FEV_1$ : 5,43% спрямо 1,04%; употреба на  $\beta$ -агонист: -8,70% спрямо 2,64%). Сравнен с инхалаторен беклометазон (200  $\mu$ g два пъти дневно с небулизатор), монтелукаст показва по-бърз начален отговор, въпреки че след 12-седмично изпитване беклометазон постига по-добър среден лечебен ефект (% промяна спрямо изходните стойности за монтелукаст спрямо беклометазон, респективно за  $FEV_1$ : 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 сходен клиничен отговор (напр. 50% от пациентите лекувани с беклометазон постигат подобрение на  $FEV_1$  приблизително 11% или повече от изходните



стойности докато приблизително 42% от пациентите, лекувани с монтелукаст, постигат същия отговор).

В 12-месечно, плацебо-контролирано проучване при педиатрични пациенти от 2 до 5-годишна възраст, монтелукаст 4 mg еднократно дневно подобрява параметрите за контрол на астмата в сравнение с плацебо, независимо от прилагане на придружаваща терапия (инхалаторни/небулизирани кортикостероиди или инхалаторен/небулизиран натриев кромогликат). Шестдесет процента от пациентите не са имали придружаваща терапия. Монтелукаст подобрява дневните симптоми (включващи кашлица, кихане, затруднено дишане и затруднена физическа активност), както и нощните симптоми в сравнение с плацебо. Монтелукаст също така намалява нуждата от използване на  $\beta$ -агонисти "при нужда" и от животоспасяващи кортикостероиди при влошаване на астмата, 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 проучване 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 астматичните епизоди на екзацербация (ЕЕ) в сравнение с плацебо (1,60 ЕЕ срещу 2,34 ЕЕ, респективно), [ЕЕ дефинирано като  $\geq 3$  последователни дни с дневни симптоми, изискващи употреба на  $\beta$ -агонист или кортикостероиди (перорални или инхалаторни), или хоспитализация, дължаща се на астмата]. Процентът намаление на годишно ниво на ЕЕ е 31,9%, с 95% CI от 16,9, 44,1.

В 8-седмично изследване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст, монтелукаст 5 mg веднъж дневно, в сравнение с плацебо, значително подобрява респираторната функция (ФЕО<sub>1</sub> 8,71% спрямо 4,16% промяна от изходните стойности; AM PEF 27,9 l/min спрямо 17,8 l/min промяна спрямо изходните стойности) и намалява нуждата от използване на бета-агонист (-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 от 6 до 14-годишна възраст с лека персистираща астма, монтелукаст не се представя по-лошо от флутиказон при увеличаване процента дни без лекарства за облекчаване на астмата (RFDs). Средно за 12-месечния период на лечение, процентът на RFDs астма 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 средното LS увеличение в процента на RFDs астма е статистически значима (- 2,8 с 95% CI от -4,7, -0,9), но в рамките на предварително дефинирана граница не се представя клинично по-лошо. Както монтелукаст, така и флутиказон подобряват астматичния контрол на вторични променливи, оценявани през 12 месечния период на лечение: ФЕО<sub>1</sub> се увеличава от 1,83 l до 2,09 l в групата на монтелукаст и от 1,85 l до 2,14 l в групата на флутиказон. Разликата между двете групи в средното LS увеличение на ФЕО<sub>1</sub> е -0,02 l с 95% CI от -0,06, 0,02. Средното увеличение спрямо изходните стойности в % прогнозирано ФЕО<sub>1</sub> е 0,6% в групата лекувана с монтелукаст, и 2,7% в групата лекувана с флутиказон. Разликата между средните LS стойности за промяната спрямо изходните в % прогнозирано ФЕО<sub>1</sub> е -2,2% с 95% CI от -3,6, -0,7. Процентът на дните с употреба на бета-агонист намалява от 38,0 до 15,4 в групата на монтелукаст, и от 38,5 до 12,8 в групата на флутиказон. Разликата в двете групи в средните LS стойности за процента дни, в които се употребява бета-агонист, е значима: 2,7 с 95% CI от 0,9, 4,5.

Процентът на пациенти с астматични пристъпи (астматичният пристъп се определя като период на влошаване на астмата, който изисква лечение с перорални стероиди, непредвидено посещение в лекарския кабинет, в спешен център или хоспитализация) е 32,2 в групата на монтелукаст и 25,6 в групата на флутиказон; съотношението в разликите (95% CI) е значимо: еквивалентно на 1,38 (1,04, 1,84).

Процентът на пациентите, използвали системни (предимно перорални) кортикостероиди по време 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 7,3% с 95% CI от 2,9; 11,7.



Значимо намаляване на индуцирания от физически усилия бронхоспазъм (EIB) се демонстрира в 12-седмично изследване при възрастни пациенти (максимално понижение на ФЕО<sub>1</sub> 22,33% за монтелукаст спрямо 32,40% за плацебо; време за възстановяване до ниво от 5% от изходните стойности на ФЕО<sub>1</sub> 44,22 min спрямо 60,64 min). Ефектът е постоянен през целия 12-седмичен период на изследване. Редуцирането на бронхоспазъма се демонстрира в краткосрочно изследване при педиатрични пациенти от 6 до 14-годишна възраст (максимално понижение на ФЕО<sub>1</sub> 18,27% спрямо 26,11%; време за възстановяване до ниво от 5% от изходния ФЕО<sub>1</sub> 17,76 min спрямо 27,98 min). Ефектът от двете изследвания е показан в края на еднократния дозов интервал.

При чувствителни към аспирин пациенти с астма, получаващи едновременно инхалаторни и/или перорални кортикостероиди, лечението с монтелукаст, сравнено с плацебо, води до значително подобрене в контрола на астмата (ФЕО<sub>1</sub> 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. За филмирани таблетки от 10 mg средната максимална плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) се достига за 3 часа ( $T_{max}$ ) след приложение при възрастни на гладно. Средната бионаличност след перорално приложение е 64%. Пероралната бионаличност и  $C_{max}$  не се повлияват от стандартно хранене. Безопасността и ефикасността са били доказани в клинични проучвания, при които са давани филмирани таблетки от 10 mg независимо от времето на хранене.

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

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

### Разпределение

Монтелукаст се свързва над 99% с плазмените протеини. Обемът на разпределение на монтелукаст при равновесно състояние е средно 8-11 литра. Проучвания проведени при плъхове с радиобелязан монтелукаст показват минимално преминаване през кръвно-мозъчната бариера. Освен това, концентрациите на радиобелязания материал на 24 час 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 не могат да бъдат измерени в равновесно състояние при възрастни и деца.

*In vitro* проучвания, при които са използвани човешки чернодробни микрозомни, показват, че в метаболизма на монтелукаст се включват цитохроми P450 3A4, 2A6 и 2C9. Въз основа на допълнителни резултати от *in vitro* изследване в човешки чернодробни микрозомни е установено, че терапевтичните плазмени концентрации на монтелукаст не инхибират цитохроми P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 или 2D6. Приносът на метаболитите за терапевтичния ефект на монтелукаст е минимален.

### Елиминиране

Плазменият клирънс на монтелукаст е средно 45 ml/min при здрави възрастни. След перорална доза на радиобелязан монтелукаст, 86% от радиоактивността се открива на 5-я ден във фекалите и 14% в урината.



- в урината. Този факт, заедно с определената за монтелукаст перорална бионаличност, показва, че монтелукаст и неговите метаболити се екскретират основно от жлъчката.

#### *Специфични групи пациенти*

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст или при лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са провеждани изследвания при пациенти с бъбречни увреждания. Тъй като монтелукаст и неговите метаболити се елиминират чрез жлъчката, не се налага корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания. Няма данни за фармакокинетиката на монтелукаст при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност (Child-Pugh score >9).

При високи дози монтелукаст (20 и 60 пъти над препоръчаната доза за възрастни), се наблюдава понижаване на плазмената концентрация на теофилин. Този ефект не се наблюдава при препоръчаната доза от 10 mg веднъж дневно.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В изпитвания за токсичност, проведени върху животни, се наблюдават минимални промени в серумните нива на ALT, глюкозата, фосфора и триглицеридите, които са преходни. Проявите на токсичност при животните са увеличено слюноотделяне, гастроинтестинални симптоми, редки изпражнения и йонен дисбаланс. Тези симптоми се наблюдават при дози 17 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози. При маймуни, нежеланите реакции се появяват при дози от 150 mg/kg/дневно (>232 пъти над системната експозиция, наблюдавана при клинични дози). При изследвания при животни, монтелукаст не повлиява фертилитета или репродуктивните възможности при системна експозиция, превишаваща повече от 24 пъти клиничната системна експозиция. В изследването на женски фертилитет при плъхове с доза 200 mg/kg/дневно (>69 пъти над системната клинична експозиция) се отбелязва леко намаление на телесното тегло на малките. В изпитване при зайци се установява по-висока честота на непълна осификация в сравнение с едновременно контролирани животни, при системна експозиция над 24 пъти по-висока от клиничната системна експозиция, установена при клинична доза. Не са наблюдавани аномалии при плъхове. Установено е, че монтелукаст преминава през плацентарната бариера и се екскретира в кърмата при животните.

При еднократен перорален прием на монтелукаст натрий в дози до 5 000 mg/kg при мишки и плъхове (15 000 mg/m<sup>2</sup> и 30 000 mg/m<sup>2</sup> при мишки и плъхове, съответно), в изпитване за максимална доза не са наблюдавани смъртни случаи. Тази доза е еквивалентна на 25 000 пъти препоръчаната дневна доза при възрастни пациенти (определена при възрастни пациенти с тегло 50 kg).

Установено е, че монтелукаст не е фототоксичен при мишки за UVA, UVB или лъчите от видимия спектър в дози до 500 mg/kg/дневно (приблизително > 200 пъти над клиничната доза).

Монтекуласт не е мутагенен в *in vitro* и *in vivo* изпитвания, нито туморогенен при гризачи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Микрокристална целулоза  
Хидроксипропилцелулоза  
Кроскармелоза натрий  
Манитол  
Аспартам (E951)  
Магнезиев стеарат  
Оцветител Blend PB-24880:  
Лактоза монохидрат  
Червен железен оксид (E172)



*Silarom Cherry аромат:*

Натурално-идентични ароматни вещества

Аромати

Натурални ароматни вещества

Малтодекстрин (картоф)

Арабска гума (акация) (E414)

Триацетин (E1518)

Етил малтол

Малтол

Алфа-токоферол (E307)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

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

Да се съхранява под 30°C.

## **6.5 Данни за опаковката**

Опаковки от ОРА-АI-PVC/АI блистери:

7, 10, 14, 28, 30, 56, 60, 98, 100 таблетки за дъвчене.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **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**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76–78

220 Hafnarfjörður

Исландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20100312

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

Дата на първо разрешаване: 04.05.2010 г.

Дата на последно подновяване:



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

