

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Mofenstra 4 mg žvečljive tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje natrijev montelukastat, ki ustreza 4 mg montelukasta.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena žvečljiva tableta vsebuje 0,96 mg aspartama (E 951), 0,7 mg saharoze (v aromi češnje) in do 0,002 mg azo barvila alurno rdeče (E 129) (v aromi češnje).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

roza do rahlo lisasto roza, ovalna tableta, z vtisnjeno oznako 4 na eni strani

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofenstra 4 mg žvečljive tablete je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 2 do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo "kadar je potrebno" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo Mofenstra 4 mg žvečljive tablete se lahko uporabi tudi kot alternativa zdravljenju z nizko-odmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri otrocih z blago persistentno astmo, starih 2 do 5 let, 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 Mofenstra 4 mg žvečljive tablete je po dopolnjenem drugem letu starosti indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Za otroke, ki imajo težavo z jemanjem žvečljivih tablet, so na voljo zrnca (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za zdravilo Mofenstra 4 mg zrnca).

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe.

Priporočeni odmerek za otroke, stare 2–5 let, je ena 4-miligramska žvečljiva tableta na dan, ki jo otrok zaužije zvečer. Če se zdravilo Mofenstra 4 mg žvečljive tablete zaužije s hrano, ga je treba vzeti 1 uro pred ali 2 uri po obroku.

Prilagajanje odmerka za to starostno skupino ni potrebno.

**Splošna priporočila:**

Terapevtski učinek zdravila Mofenstra 4 mg na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Mofenstra 4 mg nadaljujejo, tudi če je astma pod nadzorom, in tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco 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 Mofenstra 4 mg žvečljive tablete kot alternativa zdravljenju z nizko-odmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri blagi persistentni astmi:**

Samostojno zdravljenje z montelukastom (monoterapija) ni primerno pri bolnikih z zmerno persistentno astmo. Uporaba montelukasta kot alternativa zdravljenju z nizko-odmernimi inhalacijskimi kortikosteroidi pri otrocih z blago persistentno astmo je primerna le za bolnike, 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 opredeljena kot astma s simptomi več kot enkrat na teden, vendar ne vsak dan, nočnimi simptomi več kot dvakrat na mesec, a manj kot enkrat na teden, in normalno pljučno funkcijo med epizodami. Če do kontrolnega pregleda (običajno v roku enega meseca) zadosten nadzor astme ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju, ki temelji na stopenjskem zdravljenju astme. Pri bolnikih je treba nadzor astme periodično ocenjevati.

**Zdravilo Mofenstra 4 mg žvečljive tablete za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu:**

Pri 2 do 5 letih starih bolnikih se 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. V primeru neustreznega odziva je treba razmisliti o dodatnem ali drugačnem zdravljenju.

**Zdravljenje z zdravilom Mofenstra 4 mg žvečljive tablete v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.**

Kadar se zdravilo Mofenstra 4 mg uporablja kot dopolnilo zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi, z njim ne smemo nenadno zamenjati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

**Pediatrična populacija**

Zdravila Mofenstra 4 mg žvečljive tablete ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let. Varnost in učinkovitost Mofenstra 4 mg žvečljivih tablet, pri otrocih, mlajših od 2 let, ni bila ovrednotena. 10 mg tablete so na voljo za odrasle in mladostnike, stare 15 let in več.

5 mg žvečljive tablete so na voljo za otroke, stare 6 do 14 let.

4 mg zrnca so na voljo za otroke od 6 mesecev do 5 let.

**Način uporabe**

za peroralno uporabo

Tablete mora bolnik, preden jih pogoltne, prežvečiti.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnike je treba opozoriti, naj peroralnega montelukasta nikoli ne uporabijo za zdravljenje akutnih napadov astme in da imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno

zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Če potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Z montelukastom se ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasni uporabi z montelukastom 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 včasih kaže s kliničnimi znaki vaskulitisa, ki se kaže kot Churg-Straussov sindrom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Čeprav vzročna povezava z antagonisti levkotrienskih receptorjev ni bila ugotovljena, morajo biti zdravniki pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Zdravljenje z montelukastom pri astmatikih, ki so občutljivi za acetilsalicilno kislino, ne spremeni dejstva, da se morajo izogibati jemanju acetilsalicilne kisline in drugih protivnetnih zdravil.

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih, ki so jemali zdravilo Mofenstra, so poročali o nevropsihiatričnih učinkih (glejte poglavje 4.8). Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na nevropsihiatrične učinke. Bolnikom in/ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava teh sprememb obvestijo zdravnika. Če se pojavijo takšni učinki, morajo zdravniki skrbno oceniti tveganja in koristi nadaljnega zdravljenja z zdravilom Mofenstra.

Zdravilo Mofenstra 4 mg žvečljive tablete vsebuje aspartam, azo barvilo alurno rdeče (E 129), natrij in saharozo.

To zdravilo vsebuje 0,96 mg aspartama na žvečljivo tableto. Aspartam je vir fenilalanina. Lahko vam škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

To zdravilo vsebuje azo barvilo alurno rdeče (E 129). Lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na žvečljivo tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

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

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi načini zdravljenja, ki se rutinsko uporabljajo za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerek montelukasta ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo plazemska koncentracija – čas (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker montelukast presnavlja CYP 3A4, 2C8 in 2C9, je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, 2C8 in 2C9, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

*In vitro* študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so rezultati klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

*In vitro* študije so pokazale, da je montelukast substrat CYP 2C8 in v manj pomembnem obsegu substrat 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in gemfibrozil (ki je zaviralec CYP 2C8 in 2C9), je gemfibrozil povečal sistemsko izpostavljenost montelukastu za 4,4-krat. Rutinska prilagoditev odmerka montelukasta ob sočasni uporabi gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 ni potrebna, vendar se mora zdravnik zavedati o možnosti za povečanje neželenih učinkov.

Na podlagi *in vitro* podatkov, klinično pomembne interakcije z drugimi zdravili z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. trimetoprim) niso pričakovane. Pri sočasni uporabi montelukasta z itrakonazolom, ki je močan zaviralec CYP3A4, ni bilo pomembnega povečanja sistemske izpostavljenosti montelukastu.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### *Nosečnost*

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda. Omejeno število podatkov iz razpoložljivih podatkovnih baz o nosečnostih ne kaže vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Montelukast se med nosečnostjo lahko uporablja le, če se oceni, da je to nujno potrebno.

##### *Dojenje*

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, če se montelukast/njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri človeku.

Montelukast se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nujno potrebno.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Montelukast nima vpliva ali ima neznamenit vpliv na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

#### 4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah ocenjevali na bolnikih s persistentno astmo, kot je opisano v nadaljevanju:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih in mladostnikih z astmo, starih 15 let ali več.
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 15 let ali več, s sezonskim alergijskim rinitisom in astmo.
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih bolnikih z astmo, starih od 6 do 14 let.
- 4 mg žvečljive tablete pri približno 851 pediatričnih bolnikih z astmo, starih od 2 do 5 let.
- 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 2 leti.

Montelukast so v klinični študiji ocenjevali na bolnikih z intermitentno astmo kot sledi:

- 4 mg zrnca in žvečljive tablete pri 1.038 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let.

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, poročali pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), in sicer pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

| Organski sistem   | Odrasli bolniki stari 15 let in starejši (dve 12-tedenski študiji; n=795) | Pediatrični bolniki stari 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56-tedenski študiji; n=615) | Pediatrični bolniki stari 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija; n=461) (ena 48-tedenska študija; n=278) | Pediatrični bolniki stari 6 mesecev do 2 leti (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   | driska  |
| Bolezni kože in podkožja                                |   |  |  | ekcematozni dermatitis, izpuščaj  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije         |   |  | žeja   |   |

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

Skupno se je z montelukastom zdravilo 502 otrok, starih 2 do 5 let, najmanj 3 mesece, 338 otrok 6 mesecev ali dlje, ter 534 bolnikov 12 mesecev ali dlje. S podaljšanjem zdravljenja se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

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

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki poročani v obdobju trženja so razvrščeni v skupine glede na organske sisteme in določeno terminologijo spodaj. Kategorije pogostnosti so bile ocenjene na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj.

| Organski sistem                             | Neželeni učinek  | Kategorija pogostnosti* |
|---|--|-------------------------|
| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>    | Okužba zgornjih dihal <sup>§</sup>   | Zelo pogosti            |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b> | Povečano nagnjenje h krvavitvam  | Redki                   |
|   | Trombocitopenija   | Zelo redki              |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>            | Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo  | Občasni                 |
|   | Jetrna infiltracija eozinofilcev   | Zelo redki              |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                  | Nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, nespečnostjo, hojo v spanju, anksioznost, razburjenost z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, | Občasni                 |

|  |   |            |
|--|---|------------|
|  | psihomotorična hiperaktivnosti (vključno z razdražljivostjo, nemirom, tremorjem**)  |            |
|  | Motnje pozornosti, vpliv na spomin, tik   | Redki      |
|  | Halucinacije, dezorientacija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost), disfemija, obsesivno-kompulzivni simptomi | Zelo redki |
| <b>Bolezni živčevja</b>  | Omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad  | Občasni    |
| <b>Srčne bolezni</b>   | Palpitacije   | Redki      |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>   | Epistaksa   | Občasni    |
|  | Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4), pljučna eozinofilija   | Zelo redki |
| <b>Bolezni prebavil</b>  | Driska <sup>§§</sup> , navzea <sup>§§</sup> , bruhanje <sup>§§</sup>  | Pogosti    |
|  | Suha usta, dispepsija   | Občasni    |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>   | Zvečane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST)  | Pogosti    |
|  | Hepatitis (vključno s holestatsko, hepatocelularno in mešano okvaro jeter).   | Zelo redki |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>  | Izpuščaji <sup>§§</sup>   | Pogosti    |
|  | Modrice, urtikarija, pruritus   | Občasni    |
|  | Angioedem   | Redki      |
|  | Nodozni eritem, multiforni eritem   | Zelo redki |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>   | Artralgijska, mialgijska vključno z mišičnimi krči  | Občasni    |
| <b>Bolezni sečil</b>   | Enureza pri otrocih   | Občasni    |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>   | Pireksija <sup>§§</sup>   | Pogosti    |
|  | Astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem  | Občasni    |
| <p>* Kategorija pogostnosti: opredeljena za vsak neželen učinek, na podlagi pogostnosti, ki je poročana v bazi podatkov kliničnih preskušanj: zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>), pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt;1/10</math>), občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt;1/100</math>), redki (<math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt;1/1.000</math>), zelo redki (<math>&lt;1/10.000</math>)</p> <p>§ O teh neželenih učinkih, o katerih so poročali zelo pogosto pri bolnikih, ki so prejeli montelukast, so v kliničnih preskušanjih zelo pogosto poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo.</p> <p>§§ O teh neželenih učinkih, o katerih so poročali pogosto pri bolnikih, ki so prejeli montelukast, so v kliničnih preskušanjih pogosto poročali tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo.</p> <p>** Pogostnostna kategorija: redki</p> |   |            |

#### 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 nacionalni center za poročanje: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si), spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših 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. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1.000 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 poročil o prevelikem odmerjanju neželenih učinkov ni bilo.

##### Znaki prevelikega odmerjanja

Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

##### Ravnanje v primeru prevelikega odmerjanja

Specifičnih informacij za zdravljenje v primeru prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo. Ni znano, če se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

**Farmakoterapevtska skupina:** Druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, antagonisti levkotrienskih receptorjev

**Oznaka ATC:** R03D C03

##### Mehanizem delovanja

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

##### Farmakodinamični učinki

Montelukast je peroralno aktivna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in zelo selektivno 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 2 urah po peroralnem jemanju. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo tako zgodnjo kot 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.

### Klinična učinkovitost in varnost

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>) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) in pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (za -26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot pri placebu.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV<sub>1</sub>: 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70 % proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan s podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV<sub>1</sub> 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom visok 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 nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, dosegel isti odziv).

V 12-tedenski, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme, ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje [inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroidi ali inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) natrijev kromoglikat]. 60 odstotkov bolnikov ni prejelo druge terapije za nadzor astme.

Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, piskanjem, težavami pri dihanju in omejeno aktivnostjo) ter nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" in uporabo kortikosteroidov kot rešitve v primeru poslabšanja astme. Bolniki, ki so prejeli montelukast, so imeli več dni brez astme kot tisti, ki so prejeli placebo. Terapevtski učinek je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih z blago astmo in občasnimi poslabšanji, starih od 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno ( $p \leq 0,001$ ) zmanjšal letno stopnjo epizod poslabšanja astme (EP) (1,60 EP proti 2,34 EP), [pri čemer je EP opredeljena kot  $\geq 3$  zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, zaradi katerih je potrebna uporaba agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih) ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95-odstotnim IZ (16,9, 44,1).

V s placebom nadzorovani študiji pri otrocih od 6 mesecev do 5 let, ki so imeli intermitentno astmo, vendar ne persistentne, je zdravljenje z montelukastom potekalo v obdobju 12 mesecev v odmerkih 4 mg enkrat dnevno ali v 12-dnevnih serijah z začetkom ob pojavu intermitentnih simptomov. Med bolniki, ki so jemali 4 mg montelukast ali placebo, niso poročali o pomembnih razlikah v številu astmatičnih epizod, ki vodijo v astmatični napad, ki je definiran kot astmatična epizoda, za katero je potrebna zdravniška oskrba kot je npr. nenačrtovan obisk ambulante, urgence ali bolnišnice; ali zdravljenje s peroralnimi, intravenskimi ali intramuskularnimi kortikosteroidi.

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 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> za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFR za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni študiji za primerjavo montelukasta in inhalacijskega flutikazona v učinkovitosti nadzora astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, z blago persistentno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona v povečevanju odstotka dni, ko olajševalno zdravilo ni potrebno (primarni cilj študije). V povprečju se je v 12-mesečnem obdobju zdravljenja odstotek dni, ko olajševalno zdravilo ni bilo potrebno, povečal z 61,6 na 84,0 v skupini, ki je prejela montelukast, in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično pomembna (-2,8 s 95-odstotnim IZ; -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši. Tako montelukast kot flutikazon sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ki so jih ovrednotili v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

- FEV<sub>1</sub> se je povečal z 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejela montelukast, in z 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju FEV<sub>1</sub> (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95-odstotnim IZ (-0,06, 0,02). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v % napovedanega FEV<sub>1</sub> je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med spremembama od začetne vrednosti v % napovedanega FEV<sub>1</sub> (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95-odstotnim IZ (-3,6, -0,7).
- Odstotek dni z uporabo agonistov 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. Razlika med skupinama v odstotku dni z uporabo agonistov beta (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 2,7 s 95-odstotnim IZ (0,9, 4,5).
- Odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk nujne zdravniške pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je bil 32,2 v skupini, ki je prejela montelukast, in 25,6 v skupini, ki je prejela flutikazon; razmerje obojestranskih (95-odstotni IZ) je bilo pomembno: enako 1,38 (1,04, 1,84).
- Odstotek bolnikov, ki so tekom študije uporabljali sistemske (večinoma peroralne) kortikosteroide, je bil 17,8 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 10,5 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 7,3 % s 95-odstotnim IZ (2,9, 11,7).

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV<sub>1</sub> 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV<sub>1</sub> na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV<sub>1</sub> pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih (največji padec FEV<sub>1</sub> 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV<sub>1</sub> na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV<sub>1</sub> pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega odmernega intervala.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV<sub>1</sub> za 8,55 % proti -1,74 % glede na izhodišče in zmanjšanje celotne uporabe agonistov beta za -27,78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10-mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (C<sub>max</sub>) dosežena v 3 urah (t<sub>max</sub>) po zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne

vpliva na peroralno biološko uporabnost in  $C_{max}$ . Varnost in učinkovitost so dokazali v kliničnih preskušanjih z 10-mg filmsko obloženo tableto, ki je bila dana ne glede na čas obroka hrane. Pri 5-mg žvečljivi tableti je pri odraslih  $C_{max}$  dosežena v 2 urah po zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %. Po zaužitju 4 mg žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let,  $C_{max}$  dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna  $C_{max}$  je 66 % višja, medtem ko je povprečna  $C_{min}$  nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

#### Porazdelitev

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

#### Biotransformacija

Presnova montelukasta je obsežna. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

Citokrom P450 2C8 je glavni encim v presnovi montelukasta. Poleg tega imata lahko manjši vpliv tudi CYP 3A4 in 2C9, čeprav se je pokazalo, da itrakonazol, zaviralec CYP 3A4, ni spremenil farmakokinetičnih vrednosti montelukasta pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli 10 mg montelukasta na dan. Rezultati *in vitro* raziskav z mikrosomi človeških jeter kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku je minimalen.

#### Izločanje

Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti odkrili 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 izločajo skoraj izključno z žolčem.

#### Druge posebne populacije

Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Študij 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 jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 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 spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje slin, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost v primerjavi s kliničnim odmerjanjem. 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. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičev so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24-krat

večji od klinične sistemske 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 izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukastata v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m<sup>2</sup> pri miših in 30.000 mg/m<sup>2</sup> pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnomu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega).

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

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)  
mikrokristalna celuloza  
hidroksipropilceluloza (E 463)  
rdeči železov oksid (E 172)  
premreženi natrijev karmelozat  
aroma češnje (Cherry Flavour AP0551, Cherry Durarome TD0990B (vsebuje azo barvilo alurno rdeče (E 129)))  
aspartam (E 951)  
magnezijev stearat

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

### 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pakirano v OPA/ALU/PVC/ALU ali OPA/ALU/PE/ALU pretisne omote.

Velikosti pakiranj: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 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 zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

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

Lek farmacevtska družba d. d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/02027/001-17

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

Datum prve odobritve: 18.05.2010

Datum zadnjega podaljšanja: 16.5.2018

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

16. 04. 2020