

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Mofenstra 10 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev montelukastat, ki ustreza 10 mg montelukasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 84,7 mg laktoze (v obliki monohidrata) in manj kot 1 mmol (23 mg) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

bež, oglata, bikonveksna, filmsko obložena tableta, z vtisnjeno oznako 10 na eni strani

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofenstra je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 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. Pri tistih bolnikih z astmo, pri katerih je zdravilo Mofenstra indicirano za astmo, lahko zdravilo lajša tudi simptome sezonskega alergijskega rinitisa.

Zdravilo Mofenstra je indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odmerek za odrasle in mladostnike, stare 15 let in več, ki imajo astmo ali astmo s spremljajočim sezonskim alergijskim rinitisom, je ena 10-miligramska tableta na dan (zvečer).

##### Splošna priporočila

Terapevtski učinek zdravila Mofenstra na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Zdravilo Mofenstra se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Mofenstra nadaljujejo, tudi če je astma pod nadzorom, in tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Zdravila Mofenstra se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo enako zdravilno učinkovino, t. j. montelukast.

Pri starejših bolnikih, 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.

#### *Zdravljenje z zdravilom Mofenstra v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme*

Zdravilo Mofenstra se lahko doda k že obstoječemu režimu zdravljenja.

#### *Inhalacijski kortikosteroidi*

Zdravilo Mofenstra se lahko uporabi za dodatno zdravljenje bolnikov, pri katerih inhalacijski kortikosteroidi in kratko delujoči agonisti beta za uporabo "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme. Zdravila Mofenstra se ne sme nenadoma zamenjati z inhalacijskimi kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

Za pediatrične bolnike od 6 do 14 let starosti so na voljo 5 mg žvečljive tablete.

#### Način uporabe

za peroralno uporabo

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno 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 nenadoma 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 kar je v skladu s Churg-Straussovimi sindromom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili občasno povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Čeprav povezava z antagonisti levkotrienskih receptorjev ni bila dokazana, 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.

Bolniki, pri katerih acetilsalicilna kislina sproži napad astme, se morajo kljub zdravljenju z montelukastom izogibati jemanju acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih 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 nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Mofenstra.

#### **Zdravilo Mofenstra vsebuje laktozo in natrij**

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

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

#### **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 odmerki 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.

Študije *in vitro* 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).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat za CYP 2C8 in v manjšem obsegu tudi za 2C9 in 3A4. V klinični študiji interakcij med zdravili z montelukastom in gemfibrozilom (zaviralcem tako CYP 2C8 kot tudi 2C9) je gemfibrozil povečal sistemsko izpostavljenost montelukasta za 4,4-krat. Rutinska prilagoditev odmerka montelukasta ob sočasni uporabi gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 ni potrebna, vendar pa se mora zdravnik zavedati, da obstaja večja možnost neželenih učinkov.

Glede na podatke *in vitro* ne pričakujemo klinično pomembnih interakcij z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. s trimetoprimom). Sočasna uporaba montelukasta z

itrakonazolom, močnim zaviralcem CYP 3A4, ni povzročila pomembnega povečanja v sistemski 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 zdravilom Mofenstra in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Zdravilo Mofenstra 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 izloča v materino mleko pri človeku.

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

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni pričakovati, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so v zelo redkih primerih posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Montelukast so v kliničnih študijah pri bolnikih s persistentno astmo ovrednotili kot je opisano v nadaljevanju:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih z astmo in mladostnikih, 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 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let.
- 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let.

Montelukast so v kliničnih študijah pri bolnikih z intermitentno astmo ovrednotili:

- 4 mg zrnca in žvečljive tablete pri 1038 pediatričnih bolnikih, starih 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 so se z montelukastom zdravili 502 otroka, starosti 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.

Izkušnje v času trženja zdravila

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, nespečnost, hoja | Občasni                 |

|   |   |            |
|---|---|------------|
|   | v spanju, anksioznost, agitacija z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom, tremorjem**) |            |
|   | Motnje pozornosti, vpliv na sposobnost pomnjenja, 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>   | Izpuščaj <sup>§§</sup>  | Pogosti    |
|   | Modrice, urtikarija, pruritus   | Občasni    |
|   | Angioedem   | Redki      |
|   | Nodozni eritem, multiformni eritem  | Zelo redki |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>  | Artralgiya, mialgiya 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 preskušanjih: 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 pri bolnikih, ki so prejeli montelukast, poročali zelo pogosto, so v kliničnih preskušanjih poročali zelo pogosto tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo.</p> <p>§§ O teh neželenih učinkih, o katerih so pri bolnikih, ki so prejeli montelukast, poročali pogosto, so v kliničnih preskušanjih poročali pogosto tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo.</p> <p>** Kategorija pogostnosti: 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: 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, spletna stran: www.jazmp.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejemali 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.

#### Simptomi 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.

#### Zdravljenje prevelikega odmerjanja

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. 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, antagonist 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, 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, (vključno z gladkim mišičjem dihalnih poti ter makrofagi v dihalnih poteh) in drugih pro-vnetnih celicah (vključno z eozinofci in nekaterimi mieloidnimi matičnimi celicami). CysLT povezujejo s patofiziologijo astme in alergijskega rinitisa. Z levkotrieni povezani učinki pri astmi vključujejo bronhokonstrikcijo, izločanje sluzi, spremenjeno prepustnost žil in kopičenje eozinofilcev. Pri alergijskem rinitisu se po izpostavljenosti alergenu CysLT sprostijo iz nosne sluznice tako med zgodnjo kot pozno fazo alergijskega odziva in so povezani s simptomi alergijskega rinitisa. Pri intranazalni

izpostavljenosti CysLTs se povečajo upor nosnih dihalnih poti in simptomi nosne obstrukcije.

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) in v periferni krvi, medtem ko se je 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>) (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 placebo.

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, doseglo isti odziv).

Izvedena je bila klinična študija za oceno uporabe montelukasta za simptomatsko zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa pri odraslih bolnikih z astmo, starih 15 let in več, ki so imeli hkrati tudi sezonski alergijski rinitis. V tej študiji je montelukast v odmerku 10-mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pokazal statistično pomembno izboljšanje dnevne stopnje simptomov rinitisa.

Dnevna stopnja simptomov rinitisa je povprečje stopnje dnevnih nazalnih simptomov (zamašenost nosu, izcedek iz nosu, kihanje, srbenje v nosu) ter nočnih simptomov (zamašenost nosu ob prebujanju, težave s spanjem, nočno prebujanje). Tako bolniki kot zdravniki so na splošno ocenili, da se je alergijski rinitis v primerjavi s placebom znatno izboljšal. Ocena učinkovitosti zdravljenja astme v tej študiji ni bila primarni cilj.

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).

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 prejemali 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>maks</sub>) dosežena v 3 urah (t<sub>maks</sub>) po zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in C<sub>maks</sub>. 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<sub>maks</sub> dosežena v 2 urah po zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

### 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 prostovoljcih, ki so prejemali 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 montelukasta 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.

### Značilnosti pri bolnikih

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 sline, 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 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 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 sistemsko 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

### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
hidroksipropilceluloza tipa EF  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
magnezijev stearat

### Obloga tablete:

hipromeloza 6 cps  
titanov dioksid (E171)  
makrogol 400  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

## 6.3 Rok uporabnosti

2 leti

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

## 6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so pakirane v OPA/Al/PVC/Al pretisne omote, ki so vstavljeni v škatlo.

Velikosti pakiranj: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 filmsko obloženih 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/10/02028/001-017

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

Datum prve odobritve: 18. 5. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 1. 2019

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

16. 04. 2020