

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1 IME ZDRAVILA

Mofenstra 4 mg zrnca

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica zrnca vsebuje natrijev montelukastat, ki ustreza 4 mg montelukasta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

bela do umazano bela zrnca

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Mofenstra je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, starih 6 mesecev do 5 let, z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo »po potrebi« ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo Mofenstra 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 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

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe. Odmerek za otroke, stare od 6 mesecev do 5 let, je ena 4-miligramska vrečica zrnca na dan, ki jo otrok zaužije zvečer. Prilagajanje odmerka za to starostno skupino ni potrebno. Podatki kliničnih raziskav o učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih s persistentno astmo, starih 6 mesecev do 2 leti, so omejeni. Po 2 do 4

tednih je treba oceniti bolnikov odziv na zdravljenje z montelukastom. Če ni opaziti odziva, je treba zdravljenje prekiniti.

Uporaba te formulacije zdravila Mofenstra ni priporočljiva za otroke, mlajše od 6 mesecev.

Način uporabe

Zdravilo Mofenstra se lahko zaužije tako, da se daje zrnca neposredno v usta ali pa zmeša z žlico hladne ali na sobno temperaturo ogrete mehke hrane (npr. z jabolčno čežano, sladoledom, korenčkom ali rižem). Vrečico je treba odpreti tik pred uporabo. Po odprtju vrečice mora otrok celoten odmerek zrnca zaužiti takoj (v 15 minutah). Če se zrnca zmešajo s hrano, se jih ne sme shraniti za poznejšo uporabo. Zdravilo Mofenstra ni namenjeno raztapljanju v tekočini, vendar pa lahko otrok tekočino pije takoj po zaužitju zdravila. Zdravilo Mofenstra se lahko zaužije ne glede na čas obrokov.

Splošna priporočila: Terapevtski učinek zdravila Mofenstra na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Mofenstra 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 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 2 do 5 let starih 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 za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu:

Pri 2 do 5 let 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 v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.

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

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

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

4 mg žvečljive tablete so na voljo kot alternativna oblika za pediatrične bolnike, stare 2 do 5 let.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo persistentne astme pri zelo majhnih otrocih (starih 6 mesecev do 2 leti) mora postaviti pediater ali pulmolog.

Bolnike je treba opozoriti, naj peroralnega montelukasta nikoli ne uporabijo za zdravljenje akutnih napadov astme in da imajo za ta namen vedno na voljo 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 kar je v skladu s Churg-Straussovem sindromom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, a ne vedno, povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Možnost, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma ne more biti ne izključena, ne potrjena. Zdravniki morajo biti 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 vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vrečico, 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 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 presnavljajo 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

Uporaba med nosečnostjo

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.

Uporaba med dojenjem

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 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, 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, starih 6 do 14 let,
- 4 mg žvečljive tablete pri približno 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let,
- 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih 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 in mladostniki, 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.

S podaljšanjem zdravljenja do treh mesecev se varnostni profil tudi pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, ni spremenil.

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

Neželene učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, so navedeni v spodnji preglednici po organskih sistemih in z določenimi izrazi za neželene učinke. Kategorije pogostnosti so ocenili glede na relevantna klinična preskušanja.

Organski sistem	Neželene učinek	Kategorija pogostnosti*
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba zgornjih dihal [§]	Zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Povečano nagnjenje h krvavitvam	Redki
	Trombocitopenija	Zelo redki
Bolezni imunskega sistema	Preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo	Občasni
	Jetrna infiltracija eozinofilcev	Zelo redki
Psihiatrične motnje	Nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, nespečnost, hoja v spanju, anksioznost, razburjenost z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom, tremorjem [†])	Občasni
	Motnje pozornosti, vpliv na spomin, tik	Redki
	Halucinacije, dezorientacija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost), disfemija, obsesivno-kompulzivni	Zelo redki

	simptomi	
Bolezni živčevja	Omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad	Občasni
Srčne bolezni	Palpitacije	Redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Epistaksa	Občasni
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4), pljučna eozinofilija	Zelo redki
Bolezni prebavil	Driska ^{§§} , navzea ^{§§} , bruhanje ^{§§}	Pogosti
	Suha usta, dispepsija	Občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Zvečane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST)	Pogosti
	Hepatitis (vključno s holestatsko, hepatocelularno in mešano okvaro jeter).	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj ^{§§}	Pogosti
	Modrice, urtikarija, pruritus	Občasni
	Angioedem	Redki
	Nodozni eritem, multiformni eritem	Zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Artralgija, mialgija vključno z mišičnimi krči	Občasni
Bolezni sečil	Enureza pri otrocih	Občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija ^{§§}	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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$)</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:

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 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.

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 Farmakodinačne lastnosti

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

Oznaka ATC: R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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.

Montelukast je peroralno aktivna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in zelo selektivno veže na CysLT₁ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD₄, 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).

Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 14 let, zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi.

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 izdiha (FEV₁) (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 FEV₁: 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 zdravljenja za montelukast proti beklometazonu: za FEV₁ 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 FEV₁ za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

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 (FEV₁ 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 zdravilo 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:

- FEV₁ 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 FEV₁ (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 FEV₁ 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 FEV₁ (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 obetov (95-odstotni IZ) je bilo pomembno: 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).

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 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 ≥ 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 pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 5 let, ki so imeli intermitentno astmo in ne persistentne astme, so bolniki prejeli montelukast v obdobju 12 mesecev v režimu 4 mg enkrat na dan ali kot serijo 12-dnevnih zdravljenj, pri čemer se je vsako zdravljenje začelo ob pojavu epizode z intermitentnimi simptomi. Med bolniki, zdravljenimi s 4 mg montelukasta, in bolniki, ki so prejeli placebo, niso opazili pomembne razlike v številu epizod astme, ki so vodile v astmatični napad, opredeljen kot epizoda astme, zaradi katere je bila potrebna zdravstvena oskrba, kot je nenačrtovan obisk zdravnika, urgence ali bolnišnice, ali zdravljenje s peroralnim, z intravenskim ali z intramuskularnim kortikosteroidom.

Učinkovitost montelukasta pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, podpira ekstrapolacija dokazane učinkovitosti pri 2 leti in več starih bolnikih z astmo in temelji na podobnih farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da so potek in patofiziologija bolezni ter učinki zdravila med tema populacijama bistveno podobni.

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV₁ 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ 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 FEV₁ 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega odmernege 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 (FEV₁ za 8,55 % proti -1,74 % glede na začetek zdravljenja 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_{max}) dosežena v 3 urah (t_{max}) 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.

Formulacija 4 mg zrnca je bioekvivalentna 4 mg žvečljivi tableti, ki jo zaužije odrasla oseba na tešče. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, je C_{max} dosežena 2 uri po zaužitju formulacije 4 mg zrnca. C_{max} je skoraj 2-krat višja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete. Sočasno zaužitje jabolčne čežane ali standardnega obroka z veliko maščobami in zrnca ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko montelukasta z ozirom na AUC (1225,7 z jabolčno čežano oziroma 1223,1 ng.h/ml brez nje, ter 1191,8 s standardnim obrokom z veliko maščobami oziroma 1148,5 ng.h/ml brez njega).

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 itakonazol, zaviralec CYP 3A4, ni spremenil farmakokinetičnih vrednosti montelukasta pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli 10 mg montelukasta na dan. Rezultati *in vitro* raziskav 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.

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 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/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevemu 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

hidroksipropilceluloza
manitol
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

6.5 Vrsta ovojnina in vsebina

Zrnca so pakirana v PET/Alu/PE vrečice, ki so vstavljene v škatlo.

Velikosti pakiranja: 7, 10, 14, 20, 28, 30 in 100 vrečic

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01039/001-007

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. 2. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 12. 6. 2017

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. 04. 2020