

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

## 1. IME ZDRAVILA

Belokast 5 mg žvečljive tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje 5,2 mg natrijevega montelukasta, kar ustreza 5 mg montelukasta. Pomožna snov: aspartam (E951) 0,743 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

5 mg tablete so roza barve, okrogle oblike in ploščate s prirezanimi robovi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Belokast je indicirano za:

- preprečevanje in zdravljenje kronične bronhialne astme pri otrocih, starih 6 do 14 let,
- lajšanje dnevnih in nočnih simptomov sezonskega alergijskega rinitisa pri otrocih, starih 6 do 14 let.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe.

Odmerek za otroke, stare 6 do 14 let, je ena 5 mg žvečljiva tableta na dan – zvečer.

Pri bolnikih s sezonskim alergijskim rinitisom lahko čas jemanja prilagodimo individualnim potrebam bolnika.

Bolniki z astmo in sezonskim alergijskim rinitisom naj vzamejo le eno tableto dnevno in sicer zvečer.

*Splošna priporočila:*

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

Odmerkov pri otrocih iz katerekoli starostne skupine, starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo ali blago do zmerno jetrno okvaro ter glede na spol ni treba prilagajati.

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

Zdravilo Belokast se lahko doda k že obstoječemu režimu zdravljenja.

*Zmanjšanje sočasnega zdravljenja:*

*Zdravljenje z bronhodilatatorji:*

Zdravilo Belokast se lahko doda k že obstoječemu režimu zdravljenja bolnikov, pri katerih bronhodilatator sam ne zagotavlja zadostnega nadzora nad boleznijo. Kadar je klinični odgovor očiten (ponavadi po prvem odmerku), se lahko odmerek bronhodilatatorja ustrezno zmanjša.

*Inhalacijski kortikosteroidi:*

Bolnikom, ki se zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, zdravljenje z zdravilom Belokast dodatno koristi, zato se odmerek inhalacijskih kortikosteroidov lahko ustrezno zmanjša. Odmerek je potrebno zmanjševati postopno in pod nadzorom zdravnika. Pri nekaterih bolnikih lahko postopno zmanjšujemo odmerek inhalacijskih kortikosteroidov do ukinitve, ne smemo pa jih nenadno zamenjati z zdravilom Belokast.

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za bolnike, stare 15 let ali več.

4 mg žvečljive tablete so na voljo za otroke, stare 2 do 5 let.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

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

Učinkovitosti peroralnega zdravila Belokast pri zdravljenju akutnih napadov astme niso preučevali, zato se zdravilo Belokast ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih napadov astme. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo na voljo ustrezno zdravilo, ki jim bo pomagalo ob akutnem poslabšanju.

Odmerek inhalacijskih kortikosteroidov, ki jih bolniki prejemajo sočasno z montelukastom, se lahko pod zdravniškim nadzorom postopoma zmanjšuje, ne sme pa se inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov nenadno zamenjati z zdravilom Belokast.

Zmanjšanje sistemskega odmerka kortikosteroida pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za astmo, vključno z zaviralci levkotrienskih receptorjev, je v redkih primerih spremljal eden ali več naslednjih pojavov: eozinofilija, vaskulitični izpuščaji, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne komplikacije in/ali nevropatija, včasih diagnosticirana kot Churg-Straussov sindrom, sistemski eozinofilni vaskulitis. Čeprav vzročna povezava z antagonizmom levkotrienskih receptorjev ni bila dokazana, pri bolnikih, ki dobivajo montelukast in pri katerih razmišljamo o zmanjšanju sistemskega kortikosteroida, priporočamo previdnost in primeren klinični nadzor.

Zdravilo Belokast 5 mg žvečljive tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Lahko škoduje ljudem s fenilketonurijo. Bolniki s fenilketonurijo morajo upoštevati, da vsaka tableta vsebuje fenilalanin v količini, ki ustreza 0,0037 mg fenilalanina na odmerek.

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

Zdravilo Belokast 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 je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

*In vitro* študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovino, ki se primarno presnavlja 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).

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Uporabe zdravila Belokast pri nosečih ženskah niso preučevali. Zdravilo Belokast se pri nosečnicah lahko uporabi le, če je to nujno potrebno.

Tekom trženja zdravil z zdravilno učinkovino montelukast so redko poročali o prirojenih okvarah okončin pri novorojenčkih mater, ki so v nosečnosti jemale zdravila z zdravilno učinkovino montelukast. Večina teh žensk je med nosečnostjo jemala tudi druga zdravila za zdravljenje astme. Vzročna povezava med temi dogodki in zdravili z zdravilno učinkovino montelukast ni bila dokazana.

#### Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Belokast izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko, je potrebna previdnost, ko se zdravilo Belokast predpisuje doječim materam.

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

Ni dokazov o tem, da zdravilo Belokast vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih poročali o zaspanosti in omotici.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostosti pojavljanja:

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 ( $< 1/10.000$ ),  
neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih z astmo, starih 15 let ali več,
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih bolnikih s sezonskim alergijskim rinitisom, starih 15 let ali več,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih z astmo, starih 6 do 14 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:

<b>Organski sistem</b>	<b>Odrasli bolniki 15 let in starejši (dve 12-tedenski študiji; n=795)</b>	<b>Pediatrični bolniki 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56-tedenski študiji; n=615)</b>
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	glavobol
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preizkušanjih 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.

Po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino montelukast na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Bolezni krvi in limfatičnega sistema:** povečano nagnjenje h krvavitvam

**Bolezni imunskega sistema:** preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo, zelo redko jetrna infiltracija eozinofilcev

**Psihiatrične motnje:** razburjenje vključno z agresivnim obnašanjem, anksioznost, nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, depresija, nespečnost, razdražljivost, vznemirjenost, samomorilne misli in obnašanje (samomorilnost), tremor

**Bolezni živčevja:** omotica, zaspanost, parestezija/hipestezija, zelo redko napadi krčev

**Srčne bolezni:** palpitacije

**Bolezni prebavil:** diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje

**Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:** zvišana koncentracija ALT in AST, zelo redko holestatični hepatitis

**Bolezni kože in podkožja:** angioedem, modrice, nodozni eritem, urtikarija, srbež, izpuščaj

**Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:** artralgiya, mialgiya vključno z mišičnimi krči

**Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:** astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem

Zelo redko so tekom zdravljenja z montelukastom pri astmatikih poročali o primerih Churg-Straussovega sindroma (CSS) (glejte poglavje 4.4).

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta pri miših in podganah pri maksimalnem preskušanem odmerku do 5000 mg/kg (15000 mg/m<sup>2</sup> oz. 30000 mg/m<sup>2</sup> pri miših oz. podganah) ni prišlo do pojave smrtnosti. Ta odmerek je ekvivalenten 25000-kratniku priporočenega dnevnega odmerka za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega bolnika).

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. 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 zdravil z zdravilno učinkovino montelukast 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 1000 mg. 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. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Ni znano, 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

Cisteinil-levkotrieni ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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 (CysLT) receptorje. Receptorje CysLT tipa 1 ( $CysLT_1$ ) najdemo v človeških dihalnih poteh (vključno z gladko-mišičnimi celicami in makrofagi v dihalnih poteh) ter na drugih pro-vnetnih celicah (vključno z eozinofilci in določenimi matičnimi celicami mileoidne vrste). CysLT so povezani s patofiziologijo astme in alergijskega rinitisa. Pri astmi učinki levkotrienov vključujejo številne reakcije v dihalnih poteh, vključno z bronhokonstrikcijo, izločanjem sluzi, spremenjeno prepustnostjo žil in kopičenjem eozinofilcev. Pri alergijskem rinitisu se CysLT sproščajo iz nosne sluznice po izpostavitvi alergenu med obema - zgodnjo in kasno fazo alergijske reakcije in so povezani s simptomi alergijskega rinitisa. Pokazalo se je, da intranazalno draženje s CysLT poveča odpornost nazalne poti in simptome nosne obstrukcije.

Montelukast je močno peroralno aktivna snov s protivnetnimi lastnostmi, ki pomembno izboljša parametre astmatičnega vnetja. Biokemični in farmakološki testi dokazujejo, da se z veliko afiniteto in zelo selektivno veže na  $CysLT_1$  receptor (raje kot na druge farmakološko pomembne receptorje dihalnih poti, kot so prostanoidni, holinerški ali  $\beta$ -adrenerški receptorji). Montelukast brez vsakršnega agonističnega delovanja močno zavre fiziološko delovanje  $LTC_4$ ,  $LTD_4$  in  $LTE_4$  na receptor  $CysLT_1$ .

Montelukast pri bolnikih z astmo povzroči močno inhibicijo cisteinil-levkotrienskih receptorjev dihalnih poti, na kar kaže zmožnost inhibicije bronhokonstrikcije po inhalaciji  $LTD_4$ . Te 5 mg odmerki občutno preprečijo bronhokonstrikcijo, povzročeno z  $LTD_4$ . Montelukast povzroči bronhodilatacijo v 2 urah po peroralnem odmerku; ti učinki so bili dodatni k z agonistom beta povzročeni bronhodilataciji.

#### Klinične študije - astma

V kliničnih študijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih je bil montelukast učinkovit pri preprečevanju in kroničnem zdravljenju astme, vključno s preprečevanjem dnevnih in nočnih simptomov, zdravljenjem astme pri bolnikih, preobčutljivih za acetilsalicilno kislino, in preprečevanjem bronhokonstrikcije, povzročene z naporom. Montelukast je učinkovito samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za vzdrževalno zdravljenje kronične astme. Montelukast in inhalacijske kortikosteroide lahko uporabljamo sočasno zaradi aditivnega učinka na obvladovanje astme ali z namenom, da ob vzdrževanju klinične stabilnosti zmanjšamo odmerek inhalacijskega kortikosteroida.

#### *Odrasli in mladostniki (15 let ali več)*

V dveh podobno zasnovanih 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah pri odraslih bolnikih in mladostnikih z astmo (15 let ali več) se je pokazalo, da montelukast, v odmerku 10 mg enkrat dnevno zvečer, pomembno izboljša parametre nadzora astme (simptome astme, z astmo povezane končne opazovane dogodke, dihalno funkcijo in potrebo po uporabi agonistov beta).

Montelukast je v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo dnevne simptome in nočna prebujanja, o katerih so poročali bolniki. Z astmo povezani končni opazovani dogodki, vključno z napadi astme, jemanjem kortikosteroidov v nujnih primerih, prekinitvami zdravljenja zaradi poslabšanja astme, astmatičnimi eksacerbacijami in številom dni brez astme, so bili prav tako pomembno boljši kot pri placebu. Zdravnike in bolnike splošne ocene astme in ocene kakovosti življenja, specifičnega za bolnike z astmo (na vseh področjih, vključno z vsakodnevnimi dejavnostmi in simptomi astme), so bile pomembno boljše kot pri placebu. Montelukast je v primerjavi s placebom povzročilo pomembno izboljšanje jutranjega forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdiha ( $FEV_1$ ), dopoldanski in popoldanski hitrosti največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) in pomembno znižanje potrebe po uporabi agonistov beta.

Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku in je trajal celotno obdobje med dvema odmerkoma (24 ur). Učinek zdravljenja je ostal nespremenjen tudi pri neprekinjenem enkrat dnevnem odmerkanju v podaljšanih študijah do enega leta. Prekinitiv zdravljenja z montelukastom po 12 tednih uporabe ni povzročila ponovnega poslabšanja astme.

V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 mikrogramov dvakrat dnevno s podaljškom), je zdravljenje z montelukastom pokazalo hitrejši začetni odziv, čeprav je, gledano celotni potek 12-tedenske študije, beklometazon nudil večji povprečni terapevtski učinek. Visok odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom, pa je vendarle dosegel podobne klinične odzive kot inhalacijski beklometazon.

#### *Pediatrični bolniki stari 6 do 14 let*

Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, so se pri zdravljenju z eno 5 mg žvečljivo tableto na dan, zvečer, v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala poslabšanja astme in izboljšale splošne ocene staršev in ocene kakovosti življenja, specifičnega za pediatrične bolnike z astmo. Montelukast je pomembno izboljšal tudi jutranji FEV<sub>1</sub> ter zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku in je med neprekinjenim jemanjem enega odmerka dnevno v obdobju 6 mesecev ostal nespremenjen.

#### *Hitrost rasti pri pediatričnih bolnikih z astmo*

V dveh kontroliranih kliničnih študijah so dokazali, da montelukast ni vplival na hitrost rasti pri pediatričnih bolnikih pred puberteto, ki imajo astmo. V študiji pri otrocih, starih 6 do 11 let, je bila hitrost rasti, merjena kot rast spodnjega dela noge, podobna pri bolnikih, ki so se 3 tedne zdravili z montelukastom v odmerku 5 mg, in bolnikih, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so se 3 tedne zdravili z inhalacijskim budesonidom (200 mikrogramov dvakrat na dan), pa je bila v primerjavi s placebom pomembno manjša. V 56-tedenski študiji pri otrocih, starih 6 do 8 let, je bila linearna rast podobna pri bolnikih, ki so se zdravili z montelukastom v odmerku 5 mg enkrat na dan, in bolnikih, ki so prejeli placebo (povprečna rast spodnjega dela noge pri montelukastu oz. placebo: 5,67 cm/leto oz. 5,67 cm/leto) ter pomembno manjša (povprečna rast spodnjega dela noge 4,86 cm/leto) pri bolnikih, ki so se zdravili z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan) v primerjavi s placebom [razlika v poprečnih rasteh spodnjega dela noge (95 % IZ): -0,78 (-1,06, -0,49) cm/leto]. Oba, montelukast in beklometazon, sta v primerjavi s placebom pri teh bolnikih z blago astmo pokazala pomembno korist glede potrebe po uporabi olajševalcev.

#### *Učinki pri bolnikih na sočasni terapiji z inhalacijskimi kortikosteroidi*

Ločene študije pri odraslih so pokazale da ob sočasnem jemanju montelukast poveča klinični učinek inhalacijskih kortikosteroidov in omogoča postopno zmanjševanje odmerka le-teh. V s placebom primerjani študiji so, v obdobju uvajanja s placebom, pri bolnikih, ki so na začetku jemali inhalacijske kortikosteroide v odmerkih okoli 1600 mikrogramov dnevno, zmanjšali odmerek le-teh za približno 37 %. Montelukast je omogočil nadaljnje 47 % zmanjšanje odmerka inhalacijskega kortikosteroida, v primerjavi s 30 % zmanjšanjem pri placebo. V drugi študiji je montelukast nudil dodatno klinično korist podobni populaciji bolnikov, zdravljenih z inhalacijskimi kortikosteroidi, ki niso bili ustrezno nadzorovani (beklometazon 400 mikrogramov dnevno). Nenadna popolna odtegnitev beklometazona pri bolnikih, ki so prejeli montelukast in beklometazon, je pri nekaterih bolnikih povzročila klinično poslabšanje, kar nakazuje, da je bolje postopno zmanjševati odmerek kortikosteroidov, kot pa jih nenadno ukiniti. Pri skoraj vseh bolnikih, preobčutljivih za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je montelukast pomembno izboljšal parametre nadzora astme.

#### *Učinki na bronhokonstrikcijo, povzročeno z naporom*

Montelukast je v odmerkih 10 mg enkrat dnevno preprečil bronhokonstrikcijo, povzročeno z naporom, pri odraslih, starih 15 let ali več. V 12-tedenski študiji je montelukast pomembno zmanjšal obseg in trajanje padca FEV<sub>1</sub> v 60 minutah po naporu, znižalo največji odstotek padca FEV<sub>1</sub> po naporu in skrajšalo čas do vrnitve FEV<sub>1</sub> na vrednost v območju znotraj meja 5 % okrog FEV<sub>1</sub> pred naporom. Zaščita je trajala ves čas zdravljenja, kar kaže na to, da se toleranca ni razvila. V ločeni študiji z navzkrižno zamenjavo so zaščito opazili po dveh enkrat dnevni odmerkih. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, ki so prejeli 5 mg žvečljive tablete, je podobno zasnovana študija z navzkrižno zamenjavo pokazala podobno zaščito, ki je trajala celotno obdobje med dvema odmerkoma (24 ur).

#### *Učinki na vnetje pri astmi*

V kliničnih študijah je montelukast zavrl tako zgodnjo kot pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi izpostavitve antigenu. Ker je infiltracija z vnetnimi celicami (eozinofilci) pomembna lastnost astme, so raziskovali tudi učinke montelukasta na eozinofilce v periferni krvi in v dihalnih poteh. V kliničnih študijah faze IIb/III je montelukast v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v periferni krvi - za približno 15 % od izhodiščne vrednosti. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom v 8-tedenskem obdobju zdravljenja zmanjšalo število eozinofilcev v periferni krvi za 13 %. Montelukast je v primerjavi s placebom pomembno zmanjšalo tudi število eozinofilcev v sputumu. V tej študiji se je po zdravljenju z montelukastom število eozinofilcev v periferni krvi znižalo, klinični opazovani končni dogodki astme so se izboljšali.

#### Klinične študije – sezonski alergijski rinitis

Učinkovitost montelukasta pri zdravljenju sezonskega alergijskega rinitisa so preučevali v podobno zasnovanih randomiziranih 2-tedenskih dvojno slepih s placebom primerjanih kliničnih študijah pri 4924 bolnikih (1751 bolnikov so zdravili z montelukastom). Bolniki so bili stari 15 let ali več in so kdaj že imeli sezonski alergijski rinitis, pozitiven kožni test na vsaj en dotični sezonski alergen in aktivne simptome sezonskega alergijskega rinitisa ob začetku študije.

V kombinirani analizi treh ključnih študij je pri 1189 bolnikih, ki so enkrat dnevno zvečer jemali 10 mg montelukasta, v primerjavi s placebom prišlo do statistično pomembnega izboljšanja primarnih končnih dogodkov: ocene dnevnih nosnih simptomov ter njenih posameznih komponent (kongestija nosne sluznice, rinoreja, srbenje v nosu in kihanje), ocene nočnih simptomov in njenih posameznih komponent (kongestija nosne sluznice po prebuditvi, težave z odhodom spat, nočna prebujanja), ocene skupnih simptomov (skupni dnevni in nočni nosni simptomi) in splošne ocene alergijskega rinitisa s strani bolnikov in zdravnikov.

V ločeni 4-tedenski študiji, v kateri so bolniki prejeli montelukast enkrat dnevno zjutraj, se je učinkovitost v začetnih 2 tednih pomembno razlikovala od placeba in je bila skladna z učinkom, ki so ga opazili v študijah z večernim odmerjanjem. Poleg tega je bil učinek vse 4 tedne skladen z rezultati 2-tedenskih študij.

Pri bolnikih s sezonskim alergijskim rinitisom, starih 15 let ali več, ki so prejeli montelukast, so v obdobju dvojno-slepega zdravljenja v primerjavi s placebom opazili povprečno 13 % zmanjšanje števila eozinofilcev v periferni krvi.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### *Absorpcija*

Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih  $C_{max}$  dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 %. Pri dolgotrajnem jemanju hrana nima klinično pomembnega vpliva.

### *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.

### *Presnova*

Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

*In vitro* študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6.

### *Izločanje*

Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 0,75 ml/s (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.

V različnih študijah se je povprečni plazemski razpolovni čas montelukasta pri zdravih mladih odraslih gibal od 2,7 do 5,5 ur. Farmakokinetika montelukasta po peroralnem odmerku do 50 mg je skoraj linearna. Med farmakokinetiko jutranjega in večernega odmerjanja niso opazili nobenih razlik. Pri enkrat dnevnem odmerjanju 10 mg montelukasta je prisotna majhna akumulacija matične učinkovine v plazmi (~ 14%).

### *Značilnosti pri bolnikih*

Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici 9) ni kliničnih podatkov.

## **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 pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti za več kot 24-krat večji od klinične ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičkov 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 montelukasta 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 dnevnemu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega bolnika).

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 glodavcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E421)  
premreženi natrijev karmelozat (E468)  
aspartam (E 951)  
aroma češnj  
mikrokristalna celuloza (E460)  
nizko substituirana hidroksipropilceluloza (E463)  
rdeči železov oksid (E172)



magnezijev stearat (E572)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

30 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot (Al/Al) po 28 tablet (2 x 14) v škatli.

## **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**

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana, Slovenija

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

5363-I-713/12

## **9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET**

3.4.2012

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

10.6.2011