

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brogalas 4 mg žvečljive tablete
za otroke, stare od 2 do 5 let

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta zdravila Brogalas 4 mg vsebuje natrijev montelukastat v količini, ki ustreza 4 mg montelukasta.

Pomožna snov: aspartam (E 951), 0,24 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

rožnate, ovalne, bikonveksne tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brogalas 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 bolezen ni zadovoljivo nadzorovana z inhalacijskimi glukokortikoidi in pri katerih jemanje kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β po potrebi ne omogoča zadovoljivega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo Brogalas 4 mg žvečljive tablete je lahko tudi alternativna možnost za zdravljenje blage persistentne astme namesto majhnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida pri bolnikih, starih 2 do 5 let, ki v zadnjem času niso imeli hujših 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 Brogalas 4 mg žvečljive tablete je indicirano tudi za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, pri katerih je prevladujoča predvsem bronhokonstrikcija ob naporu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe:

za peroralno uporabo

Tableto je treba prežvečiti.

Zdravilo mora otrok vzeti pod nadzorom odrasle osebe. Odmerek za otroke, stare 2 do 5 let, je ena 4 mg žvečljiva tableta vsak večer. Če se zdravilo jemlje v povezavi s hrano, je treba zdravilo Brogalas vzeti 1 uro pred ali 2 uri po obroku. Znotraj te starostne skupine odmerkov ni treba prilagajati. Varnost in učinkovitost 4 mg žvečljivih tablet pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili preučeni. Zdravila Brogalas v obliki žvečljivih tablet ne priporočamo za mlajše od 2 let

Splošna priporočila

Terapevtski učinek zdravila Brogalas na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, naj z jemanjem zdravila Brogalas nadaljujejo tako takrat, ko je njihova astma nadzorovana, kot tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro delovanja jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike ženskega in moškega spola.

Zdravilo Brogalas kot alternativa majhnim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov za blago persistentno astmo:

Zdravila Brogalas ne priporočamo za samostojno zdravljenje zmerne persistentne astme. Uporaba zdravila Brogalas kot alternativna možnost za zdravljenje blage persistentne astme namesto majhnih odmerkov inhalacijskih kortikosteroidov lahko pride poštev le pri otrocih, ki v zadnjem času niso imeli hujših 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 definirana s simptomi astme 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 v času do kontrolnega pregleda (običajno v roku enega meseca) ne dosežemo zadostnega nadzora astme, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju na osnovi stopenjskega sistema zdravljenja astme. Pri bolnikih je treba periodično ocenjevati nadzorovanost astme.

Zdravilo Brogalas za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, pri katerih gre predvsem za bronhokonstrikcijo ob naporu:

Pri 2 do 5 let starih bolnikih se persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem v obliki bronhokonstrikcije ob naporu. Bolnike je treba pregledati po 2 do 4 tednih zdravljenja z montelukastom. V primeru nezadostnega odziva je treba razmisliti o dodatnem ali drugačnem zdravljenju.

Zdravljenje z zdravilom Brogalas v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme:

Če se zdravilo Brogalas uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, se z njim ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Druge razpoložljive jakosti/farmacevtske oblike:

10 mg tablete so na voljo za bolnike, stare 15 let in več.

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

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

Bolnikom je treba naročiti, naj za zdravljenje akutnih napadov astme nikdar ne uporabijo peroralnega zdravila Brogalas in naj imajo za ta namen vedno takoj 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 je pri sočasni uporabi zdravila Brogalas odmerke peroralnih kortikosteroidov mogoče zmanjšati.

V redkih primerih imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z zdravilom Brogalas, sistemsko eozinofilijo, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kot je Churg-Straussov

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. Možnosti, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma, ni mogoče ne izključiti ne potrditi. Zdravniki morajo biti pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo svojih bolnikov. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje

Varnost in učinkovitost 4 mg žvečljivih tablet pri bolnikih, mlajših od 2 let, ni bila ugotovljena.

Zdravilo Brogalas vsebuje aspartam.

Vsebuje vir fenilalanina. Lahko je škodljiv za osebe s fenilketonurijo. Upoštevati je treba, da vsaka 4-mg žvečljiva tableta vsebuje fenilalanin v količini, ki ustreza 0,135 mg fenilalanina na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Brogalas 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 se montelukast presnavlja preko CYP 3A4, je predvsem pri otrocih ob uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4 kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

Medsebojno delovanje montelukasta z drugimi zdravili

In vitro študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar so podatki iz 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)..

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Majhno število podatkov iz razpoložljivih podatkovnih baz uporabi v nosečnosti ne kaže vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so redko poročali po prihodu zdravila na trg po svetu.

Montelukast se med nosečnostjo lahko uporablja le ob oceni, da je uporaba nedvomno nujna.

Uporaba v obdobju dojenja

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.

Montelukast se pri doječih materah lahko uporablja le ob oceni, da je uporaba nedvomno nujna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ne pričakujemo, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali kot sledi:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 let in več,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let in
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 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 $< 1/10$), 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)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja

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.

Skupno se je 502 pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, z montelukastom zdravilo vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dalj časa, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dalj časa. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

Po prihodu zdravila 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, jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje: nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, vznemirjenostjo, razburjenostjo z agresivnim obnašanjem in tremorjem), anksioznost, depresija, nespečnost, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost) v zelo redkih primerih

Bolezni živčevja: omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad

Srčne bolezni: palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: krvavitve iz nosu

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

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST), holestatski hepatitis

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgija, mialgija vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem, povišana telesna temperatura.

Zelo redko so med zdravljenjem z montelukastom pri astmatikih poročali o primerih Churg- Strausovega sindroma (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V študijah zdravljenja kronične 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 zajemala odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih v skladu z varnostnim profilom. V večini poročil o prevelikem odmerjanju do neželenih učinkov ni prišlo. 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 je montelukast mogoče dializirati s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 spojina, ki se z veliko afiniteto in 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 peroralni aplikaciji. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe – zgodnjo in 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, pri čemer se je izboljšal klinični nadzor astme. Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem ko je izboljšal klinični 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 izdiha (FEV₁) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (peak expiratory flow rate - 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 sposobnost 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 imel po 12 tednih študije beklometazon večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek 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 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]. Šestdeset odstotkov bolnikov ni prejelo nobenega drugega kontrolnega zdravljenja. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi uporabo agonistov beta za uporabo "po potrebi" in uporabo kortikosteroidov kot rešitev v primeru poslabšanja astme. Bolniki, ki so prejeli montelukast, so bili več dni brez astme kot tisti, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji pri 2 do 5 let starih pediatričnih bolnikih z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno ($p \leq 0,001$) zmanjšal letni delež epizod poslabšanja (EP) astme (1,60 EP proti 2,34 EP); [EP je definirana 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 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 PEF_R 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 primerjave učinkovitosti montelukasta in inhalacijskega flutikazona za nadzorovanje astme pri 6 do 14 let starih pediatričnih bolnikih z blago persistentno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona v povečevanju odstotka dni, ko olajševalno zdravilo ni potrebno. 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 -2,8 s 95-odstotnim IZ; -4,7, -0,9. Oba, montelukast in flutikazon, sta izboljšala tudi nadzor nad sekundarnimi spremenljivkami 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 -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 2,7 s 95-odstotnim IZ (0,9, 4,5).

- Odstotek bolnikov z napadom 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 obojev (odds ratio) (95-odstotni IZ) je bilo 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 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 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, starih 6 do 14 let (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 odmernega intervala.

Pri bolnikih z astmo, občutljivih za acetilsalicilno kislino, 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 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_{max}) dosežena 3 ure (t_{max}) po zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok hrane ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in c_{max} . Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila zaužita ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5-mg žvečljivi tableti je pri odraslih c_{max} dosežena 2 uri po aplikaciji 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 2 uri 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 beljakovine. 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:

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, 2A6 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. 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, ni pričakovati, da bi bilo potrebno prelagajati odmerke pri bolnikih z ledvično okvaro. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni podatkov o farmakokinetiki montelukasta.

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, mehko blato in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost kot pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost kot pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila za več kot 24- krat večja 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 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 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 glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

mikrokristalna celuloza

premreženi natrijev karmelozat

hidroksipropilceluloza

aroma češnje, sestavljena iz:

- maltodekstrina
- arabskega gumija
- anisaldehida
- benzaldehida
- cinamaldehida
- vanilina
- heliotropina
- jononov

aspartam (E951)

rdeči železov oksid (E172)

magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti:

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pakirano v pretisne omote iz PA/ALL/PVC aluminijaste folije v zloženki.
Velikosti pakiranja: 28, 56, 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Galex d.d.
Tišinska ulica 29g
9000 Murska Sobota
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1399/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

22.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.04.2010