POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena žvečljiva tableta vsebuje 2 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

Bele do belkaste, ovalne, bikonveksne tablete, velike 9,5 mm x 4,9 mm, z vtisnjeno oznako 'M' na eni strani in oznako 'MS1' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri 2 do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo ″po potrebi″ ne omogočajo zadostnega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete se lahko uporablja kot alternativno zdravljenje, namesto majhnega odmerka inhalacijskih kortikosteroidov, pri 2 do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, ki v preteklosti niso imeli resnejših 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 Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete je indicirano tudi za preventivno zdravljenje astme pri starejših od dveh let, pri kateri je prevladujoča značilnost obremenitvena bronhokonstrikcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo mora otrok zaužiti pod nadzorom odrasle osebe.

Odmerek za otroke, stare 2 do 5 let, je ena 4 mg žvečljiva tableta na dan, zvečer.

Znotraj te starostne skupine odmerkov ni potrebno prilagajati.

Zdravila Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete ne priporočamo mlajšim od 2 let. Tablete je pred požiranjem potrebno prežvečiti. Za otroke, ki imajo težave z zaužitjem žvečljive tablete, so voljo druge farmacevtske oblike, kot npr. granule.

Splošna priporočila:
Terapevtski učinek montelukasta na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete nadaljujejo, tudi če je astma pod nadzorom, kakor tudi v obdobjih poslabšanja astme.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro jeter odmerkov ni potrebno prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete kot alternativa nizkim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov za blago persistentno astmo:
Montelukast ni priporočljiv za samostojno zdravljenje zmerne persistentne astme. O uporabi montelukasta kot alternativi nizkim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov pri otrocih z blago persistentno astmo lahko razmislimo le pri bolnikih, 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 definirana 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 kontrole (običajno v roku enega meseca) zadosten nadzor astme ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju glede na stopenjsko zdravljenje astme. Pri bolnikih je potrebno periodično ocenjevati nadzor astme.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, pri katerih je prevladujoča komponenta obremenitvena bronhokonstrikcija:
Pri bolnikih, starih 2 do 5 let, se persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem z obremenitveno bronhokonstrikcijo. Bolnike je treba pregledati po 2 do 4 tednih zdravljenja z montelukastom. V primeru neustreznega odziva je treba razmisliti o dodatnem ali drugačnem zdravljenju.

Zdravljenje z zdravilom Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme:
Če se montelukast uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, zdravila Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete nenadoma ne smete zamenjati z inhalacijskimi kortikosteroidi (glejte poglavje 4.4).

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

Pediatrična populacija
Zdravila Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete ne dajajte otrokom, mlajšim od 2 let. Varnost in učinkovitost žvečljivih tablet s 4 mg montelukasta pri otrocih, mlajših od 2 let, nista bili potrjeni.

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.

<u>Način uporabe</u>

peroralna uporaba

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete je potrebno vzeti 1 uro pred ali 2 uri po obroku.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom morate svetovati, da za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo montelukasta v peroralni obliki in da imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada, je treba uporabiti inhalacijski kratko delujoči agonist beta. Če bolniki potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Montelukasta ne smete nenadno zamenjati z inhalacijskimi ali peroralnimi kortikosteroidi.

Ni podatkov, ki bi dokazovali, da se ob sočasnem jemanju z montelukastom odmerke peroralnih kortikosteroidov lahko zmanjša.

V redkih primerih, se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti astmi, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki ima včasih klinične značilnosti vaskulitisa, ki ustrezajo Churg-Straussovemu sindromu, to je stanje, ki se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili občasno povezani z zmanjševanjem odmerka ali ukinitvijo zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi. Čeprav vzročne povezave, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma, niso dokazali, naj bo zdravnik pozoren na morebitni pojav eozinofilije, vaskulitičnega izpuščaja, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo pri zdravljenih bolnikih. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Kljub zdravljenju z montelukastom, se morajo bolniki z na acetilsalicilno kislino občutljivo astmo še naprej izogibati uporabi tako acetilsalicilne kisline kot tudi drugih nesteroidnih protivnetnih učinkovin.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Bolniki s fenilketonurijo morajo upoštevati, da ena žvečljiva tableta vsebuje fenilalanin v količini, ki ustreza 1,12 mg fenilalanina na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko bolniki jemljejo 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 plazemske koncentracije (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker se montelukast presnavlja s 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 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 ni pričakovati, da bi montelukast pomembno spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da se montelukast kot substrat v večji meri presnavlja s CYP 2C8, v manjši meri pa s CYP 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja montelukasta in gemfibrozila (zaviralec CYP 2C8 in CYP 2C9), je gemfibrozil za 4,4-krat povečal sistemsko izpostavljenost montelukasta. Pri sočasnem zdravljenju z gemfibrozilom ali ostalimi močnimi zaviralci CYP 2C8, rutinska prilagoditev odmerka montelukasta sicer ni potrebna, zdravnik pa se mora zavedati možnosti pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov.

Na podlagi podatkov *in vitro* študij ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z šibkejšimi zaviralci CYP 2C8 (npr. trimetoprimom). Sočasno jemanje montelukasta in itrakonazola, močnega zaviralca CYP 3A4, ni bistveno povečalo sistemske izpostavljenosti montelukasta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

<u>Nosečnost</u>
Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Omejeni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz o nosečnosti ne kažejo vzročne povezave med jemanjem montelukasta in malformacijami (okvare na okončinah), o katerih so v redkih primerih poročali med trženjem zdravila po svetu.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to zares nujno.

Dojenje
Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se montelukast izloča v materino mleko pri ljudeh.

Zdravilo Montelukast Mylan 4 mg žvečljive tablete lahko doječe matere uporabljajo le, če je to zares nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Montelukast nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.Vendar pa so posamezni bolniki poročali o dremavosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so proučevali pri bolnikih s persistentno astmo v naslednjih kliničnih študijah:
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih in mladostnikih, 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.

Montelukast so pri bolnikih z intermitentno astmo ovrednotili v klinični študiji, kot sledi:
- 4 mg granule in žvečljive tablete pri 1038 pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 5 let.

O naslednjih, z zdravilom povezanih neželenih učinkih, so pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah jemali montelukast, poročali pogosto (≥ 1/100 do < 1/10) in sicer pogosteje kot pri bolnikih, ki so jemali placebo:

Organski sistem	**Odrasli bolniki in mladostniki, stari 15 let in več (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 študijah z omejenim številom bolnikov, ki so trajale do 2 leti pri odraslih bolnikih 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 dlje in 534 bolnikov 12 mesecev ali dlje. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

Izkušnje med trženjem zdravila
Neželeni učinki, o katerih so poročali v sklopu spremljanja med trženjem zdravila, so v spodnji preglednici razdeljeni glede na organske sisteme in pogostnost pojavljanja. Razdelitev neželenih učinkov po pogostnosti temelji na ustreznih kliničnih preskušanjih.

Organski sistem	**Neželeni učinek**	**Pogostnost***
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe zgornjih dihal†	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečana nagnjenost h krvavitvam	redki

Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso	občasni
	jetrna infiltracija eozinofilcev	zelo redki
Psihiatrične motnje	nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, nespečnost, somnambulizem, razdražljivost, anksioznost, nemir, agitacija z nasilnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirnostjo, tremorjem§)	občasni
	halucinacije, dezorientiranost, samomorilne misli in vedenje (samomorilnost)	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost, parestezija/hipestezija, epileptični napadi	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	diareja‡, navzea‡, bruhanje‡	pogosti
	suha usta, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	povečane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST)	pogosti
	hepatitis (vključno s holestatično, hepatocelularno in mešano okvaro jeter)	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj‡	pogosti
	modrice, urtikarija, srbenje	občasni
	angioedem	redki
	nodozni eritem, multiformni eritem	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, vključno z mišičnimi krči	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija‡	pogosti
	astenija/utrujenost, slabo počutje, edem	občasni

* Pogostnost neželenih učinkov: Razdelitev posameznih neželenih učinkov po pogostnosti temelji na spontanih poročanjih v bazo podatkov kliničnih preskušanj in je opredeljena takole: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.00 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 , < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000).

† O omenjenem neželenem učinku so zelo pogosto poročali tako pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejemali montelukast, kot tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejemali placebo.

‡ O omenjenem neželenem učinku so pogosto poročali tako pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejemali montelukast, kot tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejemali placebo.

§ Redek neželeni učinek

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 dolgotrajnih študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejemali montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših študijah pa približno 1 teden do 900 mg/dan, brez pojava klinično pomembnih neželenih učinkov.

V obdobju spremljanja po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Poročila zajemajo odrasle in otroke, z odmerki vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42-mesečnem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so ustrezali varnostnemu profilu 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 varnostim 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 specifičnih informacij. Ni znano, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti levkotrienskih receptorjev
Oznaka ATC: R03DC03

Mehanizem delovanja
Cisteinil-levkotrieni (LTC_4, LTD_4 in LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz številnih celic, tudi iz mastocitov in eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske receptorje (CysLT), ki jih najdemo v dihalnih poteh pri ljudeh in povzročajo reakcije v dihalnih poteh, vključno z bronhokonstrikcijo, izločanjem sluzi, prepustnostjo žil in kopičenjem eozinofilcev.

Farmakodinamični učinki
Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na receptorje $CysLT_1$. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, sproženo z inhalacijo LTD_4, že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralnem jemanju. Bronhodilatacijska učinka agonista beta in montelukasta se seštevata. Zdravljenje z montelukastom zavira bronhokonstrikcijo zaradi izpostavljenosti antigenom tako v zgodnji kot v pozni fazi. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v perifernem krvnem obtoku pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 14 let, je montelukast, v primerjavi s placebom, zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem, ko je izboljšal klinični nadzor astme.

Klinična učinkovitost in varnost
V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom dokazano pomembno izboljšal jutranji FEV_1 (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega ekspiracijskega pretoka (PERF)(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 dokazale sposobnost montelukasta, da doprinese k kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV_1: 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70

% proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat dnevno 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 začetno vrednost za montelukast proti beklometazonu: za $FEV_{1:}$ 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_1 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 dnevno v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme glede na sočasno kontrolno zdravljenje (inhalcijski/nebulizacijski kortikosteroidi ali inhalacijski/nebulizacijski natrijev kromoglikat). 60 % bolnikov ni bilo na nobenem kontrolnem zdravljenju. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi uporabo agonistov beta ″po potrebi″ in uporabo kortikosteroidov kot rešitev v primeru poslabšanja astme. Bolniki, ki so prejemali montelukast so bili več dni brez astme kot tisti, ki so prejemali placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat dnevno 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, ki zahtevajo uporabo agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih), ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95 % IZ (16,9; 44,1).

V 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 5 let, z intermitentno astmo, ki ni bila persistentna, so bolniki montelukast prejemali bodisi v odmerkih po 4 mg na dan, ali v serijah po 12 dni. Začetek zdravljenja je sledil pojavu epizode intermitentnih simptomov. Med skupinama, ki je prejemala montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan in skupino, ki je jemala placebo, niso opazili bistvenih sprememb v astmatičnih epizodah, ki so vrhunec dosegle s pojavom astmatičnega napada, definiranim kot epizoda astme, ki zahteva zdravstveno oskrbo, kot npr. nepričakovan obisk zdravnika, obisk oddelka nujne medicinske pomoči ali zdravljenje v bolnišnici ter zdravljenje s peroralnimi, intravenskimi ali intramuskularnimi kortikosteroidi.

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV_1 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 z beta ″po potrebi″ (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni primerjalni študiji učinkovitosti nadzora astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, z blago persistentno astmo, so primerjali montelukast in inhalacijski flutikazon. Montelukast v primerjavi s flutikazonom ni bil slabši v povečanju 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 prejemala montelukast, in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejemala flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je statistično pomembna (-2,8 s 95 % IZ; -4,7; -0,9) vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši.

Oba, montelukast in flutzikazon, sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ki so jih ovrednotili v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

FEV_1 se je povečal z 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejemala montelukast, in z 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejemala flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95 % IZ (-0,06; 0,02). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v % napovedanega FEV_1 je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejemala montelukast, in 2,7 %, v skupini, ki je prejemala flutikazon. Razlika med spremembama od začetne vrednosti v %

napovedanega FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95 % IZ (-3,6; -0,7).

Odstotek dni z uporabo agonistov beta se je zmanjšal z 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejemala montelukast, in z 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejemala flutikazon. Razlika med skupinama v odstotku dni z uporabo agonistov beta (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 2,7 s 95 % 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 medicinske pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je bil 32,2 v skupini, ki je prejemala montelukast, in 25,6 v skupini, ki je prejemala flutikazon; razmerje obetov (odds ratio) (95 % IZ) je bilo pomembno: enako 1,38 (1,04; 1,84).

Odstotek bolnikov, ki so tekom študije uporabljali sistemske (večinoma peroralne) kortikosteroide, je bil 17,8 % v skupini, ki je prejemala montelukast, in 10,5 % v skupini, ki je prejemala flutikazon. Razlika med skupinama (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 7,3 % s 95 % IZ (2,9; 11,7).

V 12-tedenski študiji pri odraslih so dokazali pomembno zmanjšanje obremenitvene bronhokonstrikcije (EIB) (največji padec FEV_1 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV_1 pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje z obremenitvene bronhokonstrikcije so dokazali tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji padec FEV_1 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV_1na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV_1 pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinkovitost so v obeh študijah dokazali na koncu intervala odmerjanja enkrat dnevno.

Pri bolnikih z astmo, občutljivih za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno jemali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV_1 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 peroralnem jemanju hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena po 3 urah (T_{max}) po jemanju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok hrane ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in na C_{max}. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih študijah z uporabo 10 mg filmsko obložene tablete, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih C_{max} dosežena po 2 urah po jemanju na tešče. Povprečna peroralna biološka razpoložljivost je 73 % in se po zaužitju standardnega obroka 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 jemanju na tešče. Povprečna C_{max} je 66 % višja, medtem ko je povprečna C_{max} nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

Porazdelitev
Vezava montelukasta na beljakovine v plazmi znaša več kot 99 %. Volumen porazdelitve montelukasta v stanju dinamičnega ravnovesja je v povprečju 8 do 11 litrov. Študije pri podganah z radioaktivno označenim montelukastom kažejo na minimalno prehajanje preko možgansko-krvne bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

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

V presnovi montelukasta je glavni encim citokrom P450 2C8, CYP 3A4 in 2C9 lahko sodelujeta, vendar v manjši meri. Pri zdravih prostovoljcih, ki so dnevno prejemali 10 mg odmerke montelukasta, itrakonazol, zaviralec CYP 3A4 ni spremenil farmakokinetičnih parametrov montelukasta.
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 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 razpoložljivosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih
Pri starejših bolnikih ali bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni potrebno prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebno prilagajati. Podatkov o farmakokinetiki montelukasta pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (Child-Pugh seštevek > 9) ni na voljo.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60-krat večji odmerek od priporočenega za odrasle) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Takšnega učinka pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje sline, prebavni simptomi, mehko blato in ionsko neravnovesje. Opažali so jih 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 sistemska 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 zmanjšane telesne mase mladičkov so zabeležili v študiji plodnosti samic podgan pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemska izpostavljenost). V študijah na 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. Izkazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi placento in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukastata v odmerkih do 5.000 mg/kg (največji preskušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m^2 pri miših in 30 000 mg/m^2 pri podganah), ni bilo smrtnih primerov. Največji preskušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku za odraslega človeka (na osnovi telesne mase 50 kg odraslega bolnika).

Ugotovili so, da montelukast pri miših ni fototoksičen za UVA, UVB ali vidni spekter svetlobe v odmerkih do 500 mg/kg/dan (približno > 200-kratna sistemska izpostavljenost).

V testih *in vitro* ali *in vivo* montelukast ni bil mutagen in ni povzročal tumorjev pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol, granulirani
celuloza, mikrokristalna
natrijev karmelozat, premreženi
magnezijev stearat
natrijev lavrilsulfat

silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
aspartam (E951)
aroma češnje 501027 AP 0551 (vsebuje koruzni maltodekstrin, benzilalkohol E1519, trietilcitrat E1505)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 3 leta

HDPE plastenke: 3 leta. Po odprtju porabiti v 100 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PA/Aluminij/PE-aluminijevi pretisni omoti v škatli s po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ali 200 žvečljivimi tabletami.

PA/Aluminij/PE-aluminij enoodmerni perforirani pretisni omoti v škatli s po 28 x 1 žvečljivo tableto.

Bele HDPE plastenke z belo neprozorno PP zaporko z absorbentom iz bombaža in sušilnim sredstvom z 28, 56, 100 112, 200 in 500 žvečljivimi tabletami.

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

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

H/11-02004/001-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 7. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 7. 2. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 12. 2016