

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Montelukast Fair-Med 4 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje natrijev montelukastat v količini, ki ustreza 4 mg montelukasta. Pomožna snov z znanim učinkom: 0,6 mg aspartama (E951) na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljiva tableta.

Roza, ploščate, okrogle žvečljive tablete s prirezanimi robovi ter z oznako »4« na eni strani in brez oznake na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Montelukast Fair-Med je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih, starih od 2 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 Montelukast Fair-Med se lahko uporabi za zdravljenje blage persistentne astme pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, namesto majhnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida, in sicer pri otrocih, 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 Montelukast Fair-Med je od 2. leta starosti dalje indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe.

Odmerek za pediatrične bolnike, stare od 2 do 5 let, je ena 4-miligramska žvečljiva tableta na dan – zvečer. Če se zdravilo Montelukast Fair-Med jemlje v povezavi s hrano, ga je treba vzeti 1 uro pred ali 2 uri po obroku. Znotraj te starostne skupine odmerkov ni treba prilagajati. Zdravila Montelukast Fair-Med v obliki 4-miligramskih žvečljivih tablet ne priporočamo za mlajše od 2 let.

Splošna priporočila:

Terapevtski učinek zdravila Montelukast Fair-Med na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, naj z jemanjem zdravila Montelukast Fair-Med nadaljujejo, čeprav 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 Montelukast Fair-Med kot alternativa majhnim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov za blago persistentno astmo:

Montelukasta ne priporočamo za samostojno zdravljenje zmerne persistentne astme. O uporabi montelukasta kot alternativni za majhne odmerke 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 opredeljena s simptomi več kot enkrat na teden, vendar manj kot enkrat na 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 treba periodično ocenjevati nadzor astme.

Zdravilo Montelukast Fair-Med za preprečevanje astme pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, pri katerih gre predvsem za bronhokonstrikcijo ob naporu:

Pri bolnikih, starih od 2 do 5 let, se lahko persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, izraža predvsem z bronhokonstrikcijo ob naporu. 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 Fair-Med v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme:

Če se zdravilo Montelukast Fair-Med uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, se z njim ne sme nenadno zamenjati inhalacijske kortikosteroide (glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, stare 15 let ali več, so na voljo 10-miligramske filmske obložene tablete.

Za pediatrične bolnike, stare od 6 do 14 let, so na voljo 5-miligramske žvečljive tablete.

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

Z montelukastom se ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi kazali, da se lahko pri sočasni uporabi z montelukastom zmanjša odmerke peroralnih kortikosteroidov.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kot je Churg-Straussov sindrom; 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 lahko antagonisti levkotrienskih receptorjev povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma, ni mogoče niti izključiti niti potrditi. 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.

Montelukast Fair-Med 4 mg žvečljive tablete vsebujejo aspartam, ki je vir fenilalanina. Ta lahko škodljivo vpliva na bolnike s fenilketonurijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi načini zdravljenja, ki se rutinsko uporabljajo za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerki montelukasta ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontracepcijskih sredstev (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (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.

Študije *in vitro* 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 ne pričakujemo, da bi montelukast izrazilo spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat CYP 2C8 in v manjši meri 2C9 in 3A4. V klinični študiji interakcij med zdravili z montelukastom in gemfibrozilom (zaviralec CYP 2C8 in 2C9) je gemfibrozil povečal sistemsko izpostavljenost montelukasta za 4,4-krat. Pri sočasnem dajanju gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 ni treba prilagajati odmerka montelukasta, vendar se mora zdravnik zavedati možnosti povečanja neželenih učinkov.

Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil z manj zmogljivimi zaviralci CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Sočasno dajanje montelukasta z itrakonazolom, močnim zaviralcem CYP 3A4 ni povzročilo nobenega pomembnejšega povečanja sistemske izpostavljenosti montelukasta.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda. Omejeni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz o uporabi med nosečnostjo ne kažejo vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so redko poročali po začetku trženja zdravila po svetu.

Zdravilo Montelukast Fair-Med se lahko med nosečnostjo uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno 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 človeku.

Zdravilo Montelukast Fair-Med se lahko pri doječih materah uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

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-miligramske filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več;
- 5-miligramske žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let;
- 4-miligramske žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let.

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali pri bolnikih z intermitentno astmo, kot sledi:

- 4-miligramska 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, stari 15 let ali več (dve 12-tedenski študiji; n = 795)	Pediatrični bolniki, stari od 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n = 201) (dve 56-tedenski študiji; n = 615)	Pediatrični bolniki, stari od 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 od 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Skupno sta se 502 pediatrična bolnika, stara od 2 do 5 let, z montelukastom zdravila vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dlje, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dlje. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

Izkušnje z zdravilom po začetku trženja

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

Organski sistem	Neželeni učinki	Kategorija pogostnosti*
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal [†]	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečano nagnjenje h krvavitvam	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, tesnoba, razburjenost z agresivnim obnašanjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom, tremorjem [§])	občasni
	motnje pozornosti, poslabšanje spomina	redki
	halucinacije, izguba orientacije, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost)	zelo redki
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)	zelo redki
Bolezni prebavil	driska [‡] , navzea [‡] , bruhanje [‡]	pogosti
	suha usta, dispepsija	občasni

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane 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, multififormni eritem	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	artralgija, mialgija, vključno z mišičnimi krči	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija [‡]	pogosti
	astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem	občasni
*Kategorija pogostnosti: definirana je za vsak neželeni učinek glede na pojavnost v podatkovni bazi kliničnih preskušanj: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$). [‡]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. [‡]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. [§]Kategorija pogostnosti: redki		

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, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika
Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2
SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta:

4.9 Preveliko odmerjanje

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 začetku trženja zdravila in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom 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. 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, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo oziroma 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 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 receptor CysLT₁. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD_4 že v 5-miligramskih odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralni uporabi. 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). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, hkrati pa se je izboljšal klinični nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji forsirani ekspiracijski volumen v prvi sekundi izdih (FEV₁) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost) in dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) ter pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (-26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot pri placebo.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (odstotek 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 dnevno s podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (odstotek spremembe glede na začetno vrednost za montelukast proti beklometazonu; za FEV₁: 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar 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 kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat dnevno 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, pikanjem v pljučih, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom tudi zmanjšal uporabo agonistov beta '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 kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 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, 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, ne pa persistentne astme, so bolniki prejeli montelukast v obdobju 12 mesecev v režimu 4 mg enkrat dnevno 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, definiran kot epizoda astme, zaradi katere je bila potrebna zdravstvena oskrba, kot je nenačrtovan obisk zdravnika, oddelka za nujno zdravniško pomoč ali bolnišnice, ali zdravljenje s peroralnim, intravenskim ali intramuskularnim kortikosteroidom.

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat dnevno 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 'po potrebi' (-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 od 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 zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično značilna (-2,8 s 95-odstotnim IZ -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši. Oba, montelukast in flutikazon, sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ki so jih ovrednotili v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

- V skupini, ki je prejela montelukast se je vrednost FEV_1 povečala z 1,83 l na 2,09 l, v skupini, ki je prejela flutikazon pa z 1,85 l na 2,14 l. Razlika med skupinama v povečanju FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95-odstotnim IZ -0,06, 0,02. Povprečno povečanje glede na začetno vrednost v odstotku napovedane vrednosti FEV_1 je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med spremembama glede na začetno vrednost v odstotku napovedane vrednosti FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95-odstotnim IZ -3,6, -0,7.
- V skupini, ki je prejela montelukast, se je odstotek dni z uporabo agonistov beta zmanjšal s 38,0 na 15,4, v skupini, ki je prejela flutikazon pa s 38,5 na 12,8. 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.
- V skupini, ki je prejela montelukast, je bil odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme je definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk oddelka za nujno zdravniško pomoč ali zdravljenje v bolnišnici) 32,2, v skupini, ki je prejela flutikazon pa 25,6; razmerje obetov je bilo pomembno: 1,38 (95-odstotni IZ 1,04; 1,84).
- V skupini, ki je prejela montelukast, je bil odstotek bolnikov, ki so med študijo uporabljali sistemske (večinoma peroralne) kortikosteroide, 17,8 %, v skupini, ki je prejela flutikazon, pa 10,5 %. Razlika med skupinama (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 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 FEV_1 je znašal 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5-odstotne meje od FEV_1 pred naporom je znašal 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 od 6 do 14 let (največji padec FEV_1 je znašal 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5-odstotne meje od FEV_1 pred naporom je znašal 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu intervala odmerjanja enkrat na dan.

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 (FEV_1 : 8,55 % proti -1,74 % glede na začetno vrednost) in zmanjšalo potrebo po uporabi agonistov beta (-27,78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10-miligramski filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) dosežena tri ure ($t_{\max}$) po uporabi na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost znaša 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in vrednost $C_{\max}$. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih z 10-miligramsko filmsko obloženo tableto, ki je bila uporabljena ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5-miligramski žvečljivi tableti je pri odraslih vrednost $C_{\max}$ dosežena dve uri po uporabi na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost znaša 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4-miligramske žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let, vrednost $C_{\max}$ dosežena dve uri po uporabi na tešče. Povprečna vrednost $C_{\max}$ je za 66 % višja, povprečna vrednost $C_{\min}$ pa nižja kot pri odraslih po zaužitju 10-miligramske tablete.

Porazdelitev:

Montelukast se v več kot 99 % veže na proteine v plazmi. V stanju dinamičnega ravnovesja znaša volumen porazdelitve montelukasta povprečno 8–11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom na podganah kažejo minimalno prehajanje prek hematoencefalne 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.

Citokrom P450 2C8 je glavni encim pri presnovi montelukasta. Poleg tega lahko v manjši meri prispevata tudi CYP 3A4 in 2C9, čeprav se je izkazalo, da itakonazol, zaviralec CYP 3A4, ne spreminja farmakokinetičnih spremenljivk montelukasta pri zdravih osebah, ki so prejemale 10 mg montelukasta na dan. Nadaljnji rezultati raziskav *in vitro* 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 za montelukast.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60-krat večji odmerki od priporočenega pri odraslih) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Tega učinka ni bilo pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat dnevno.

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 več kot 17-kratno sistemsko izpostavljenost kot pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (več kot 232-kratna sistemsko izpostavljenost kot 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 (več kot 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti, za več kot 24-krat večji od klinične sistemske izpostavljenosti, 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 uporabi natrijevega montelukasta 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. Ta odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnomu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg teškega odraslega).

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

Montelukast ni bil ne mutagen v preizkušanjih *in vitro* ter *in vivo* niti tumorogen pri glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

mikrokristalna celuloza (E460)

hidroksipropilceluloza (E463)

rdeči železov oksid (E172)

premrežen natrijev karmelozat (E468)

aroma češnje (sestavljajo jo: arabski gumi (E414), maltodekstrin, propilenglikol (E1520))

aspartam (E951)

magnezijev stearat (E572)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila glede temperature. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija, ki vsebujejo po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 in 200 žvečljivih tablet.

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

Fair-Med Healthcare GmbH
Planckstrasse 13, 22765 Hamburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-1956/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15.10.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

05.02.2014