

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Singulair 5 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje 5,2 mg natrijevega montelukastata, kar ustreza 5,0 mg montelukasta (proste kisline).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 1,5 mg aspartama (E 951) na tableto.

To zdravilo vsebuje do 0,45 mg benzilalkohola (E 1519) na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

Singulair 5 mg žvečljive tablete so roza, okrogle, bikonveksne tablete, brez oznake na eni in z oznako 275 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- 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

Odmerjanje

Zdravilo Singulair je treba jemati enkrat dnevno. Za zdravljenje astme se odmerek vzame 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.

Priporočeni odmerek za otroke, stare 6 do 14 let, z astmo in/ali sezonskim alergijskim rinitisom je ena 5 mg žvečljiva tableta dnevno.

Splošna priporočila

Terapevtski učinek zdravila Singulair na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Singulair žvečljive tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba svetovati, da nadaljujejo z jemanjem zdravila Singulair tako med obdobji nadzorovane astme kot tudi med obdobji poslabšanja astme.

Odmerkov pri bolnikih z ledvično odpovedjo ali blago do zmerno jetrno okvaro ni treba prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

Zdravljenje z zdravilom Singulair v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme

Zdravilo Singulair se lahko doda k že obstoječemu režimu zdravljenja.

Zdravljenje z bronhodilatatorji: Zdravilo Singulair 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 Singulair 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 Singulair (glejte poglavje 4.4).

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za odrasle (15 let ali več).

Pediatrična populacija

Zdravila Singulair 5 mg žvečljive tablete ne smete dajati otrokom, mlajšim od 6 let. Varnost in učinkovitost zdravila Singulair 5 mg žvečljive tablete pri otrocih, mlajših od 6 let, nista bili dokazani.

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

4 mg zrnca so na voljo za otroke, stare 6 mesecev do 5 let.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je treba pred uporabo prežvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na 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 potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

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

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

V redkih primerih imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, sistemsko eozinofilijo, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, ki ustrezajo Churg-Straussovemu sindromu. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili včasih povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Čeprav vzročna povezava z antagonizmom levkotrienskih receptorjev ni bila dokazana, morajo biti zdravniki 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.

Kljub zdravljenju z montelukastom se morajo bolniki, ki imajo na acetilsalicilno kislino občutljivo astmo, izogibati jemanju acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

V vseh starostnih skupinah, ki so jemale montelukast, so poročali o nevropsihiatričnih dogodkih, kot so spremembe vedenja, depresija in samomorilnost (glejte poglavje 4.8). Simptomi so lahko resni in se nadaljujejo, če ne prenehamo z zdravljenjem. Zaradi tega je treba zdravljenje z montelukastom ukiniti, če se med zdravljenjem pojavijo nevropsihiatrični simptomi. Bolnikom in/ali skrbnikom svetujte naj bodo pozorni na nevropsihiatrične dogodke, in jim naročite, naj obvestijo zdravnika, če se pojavijo takšne spremembe v vedenju.

Aspartam

Zdravilo Singulair vsebuje aspartam, vir fenilalanina. Ena 5 mg žvečljiva tableta vsebuje 1,5 mg aspartama, kar je enako 0,842 mg fenilalanina na odmerek. Lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje do 0,45 mg benzilalkohola na tableto. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo velike količine uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ali pri ženskah, ki so noseče ali dojijo.

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 in zdravljenje alergijskega rinitisa. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerki montelukasta niso imeli klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo "plazemska koncentracija – čas" (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker montelukast presnavljajo CYP 3A4, 2C8 in 2C9, je predvsem pri otrocih pri sočasni uporabi 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 jih primarno presnavlja CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona, repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat za CYP 2C8 in v manjši meri tudi za 2C9 in 3A4. V klinični študiji interakcij med zdravili z montelukastom in gemfibrozilom (zaviralcem tako CYP 2C8 kot tudi 2C9) je gemfibrozil povečal sistemsko izpostavljenost montelukastu za 4,4-krat. Rutinska prilagoditev odmerka montelukasta ob sočasni uporabi gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 ni potrebna, vendar pa se mora zdravnik zavedati, da obstaja večja možnost neželenih učinkov.

Glede na podatke *in vitro* ne pričakujemo klinično pomembnih interakcij z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. s trimetoprimom). Sočasna uporaba montelukasta z itraconazolom, močnim zaviralcem CYP 3A4, ni povzročila pomembnega povečanja sistemske izpostavljenosti montelukastu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Razpoložljivi podatki iz objavljenih prospektivnih in retrospektivnih kohortnih študij uporabe montelukasta pri nosečnicah, v katerih so ocenjevali večje prirojene okvare ploda, niso dokazali, da so tveganja povezana z uporabo zdravila. Razpoložljive študije imajo metodološke omejitve, vključno z majhno velikostjo vzorca, v nekaterih primerih retrospektivnim zbiranjem podatkov in neskladnimi primerjalnimi skupinami.

Zdravilo Singulair se pri nosečnicah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvoumno potrebno.

Dojenje

Študije na podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se montelukast/presnovki izločajo v materino mleko.

Zdravilo Singulair se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvoumno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Singulair nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa so posamezniki poročali o zaspanosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 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 1.750 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 pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

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

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preskušanjih z manjšim številom bolnikov, ki je trajalo do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost*
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal [†]	zelo pogosti

Bolezni krvi in limfatičnega sistema	povečano nagnjenje h krvavitvam	redki
	trombocitopenija	zelo redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo	občasni
	jetrna infiltracija eozinofilcev	zelo redki
Psihiatrične motnje	nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, nespečnost, hoja v spanju, anksioznost, razburjenost z agresivnim obnašanjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, vznemirjenostjo, tremorjem [§])	občasni
	motnje pozornosti, okvara spomina, tik	redki
	halucinacije, dezorientiranost, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost), obsesivno-kompulzivni simptomi, disfemija	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	krvavitev iz nosu	občasni
	Churg-Straussov sindrom (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
	pljučna eozinofilija	zelo redki
Bolezni prebavil	diareja [‡] , 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	izpuščaji [‡]	pogosti
	modrice, urtikarija, pruritus	občasni
	angioedem	redki
	nodozni eritem, multiformni eritem	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, vključno z mišičnimi krči	občasni
Bolezni sečil	enureza pri otrocih	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura [‡]	pogosti
	astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem	občasni
*Pogostnost: definirana je za vsak neželeni učinek glede na pojavnost v podatkovni bazi iz 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 $< 1/1.000$), 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 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

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukastata pri miših in podganah pri maksimalnem preskušanjem odmerku do 5.000 mg/kg (15.000 mg/m² oz. 30.000 mg/m² pri miših oz. podganah) ni prišlo do pojava smrtnosti. Ta odmerek je ekvivalenten 25.000-kratniku priporočenega dnevnega odmerka za odraslega človeka*.

V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših študijah pa približno en teden odmerke do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerki vse do 1.000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V večini poročil o prevelikem odmerjanju neželenih učinkov ni bilo.

Simptomi prevelikega odmerjanja

Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifičnih podatkov o zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo. Ni znano, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, antagonisti levkotrienskih receptorjev
Oznaka ATC: R03DC03

Mehanizem delovanja

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 (CysLT) receptorje. Receptorje CysLT tipa 1 (CysLT₁) 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.

Farmakodinamični učinki

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 CysLT₁ receptor (raje kot na druge farmakološko pomembne receptorje

* Odmerek se nanaša na 50 kg težkega odraslega bolnika.

dihalnih poti, kot so prostanooidni, holinergični ali β -adrenergični receptorji). Montelukast brez vsakršnega agonističnega delovanja močno zavre fiziološko delovanje LTC₄, LTD₄ in LTE₄ na receptor CysLT₁.

Montelukast pri bolnikih z astmo povzroči močno inhibicijo cisteinil-levkotrienskih receptorjev dihalnih poti, na kar kaže zmožnost inhibicije bronhokonstrikcije po inhalaciji LTD₄. Že 5 mg odmerki občutno preprečijo bronhokonstrikcijo, povzročeno z LTD₄. Montelukast povzroči bronhodilatacijo v 2 urah po peroralnem odmerku; ti učinki so bili dodatni k z agonistom beta povzročeni bronhodilataciji.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije – astma

V kliničnih študijah je zdravilo Singulair pri odraslih in pediatričnih bolnikih učinkovito pri preprečevanju in kroničnem zdravljenju astme, vključno s preprečevanjem dnevnih in nočnih simptomov, zdravljenjem astme pri bolnikih, preobčutljivih za aspirin, in preprečevanjem bronhokonstrikcije, povzročene z naporom. Zdravilo Singulair je učinkovito samo ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za vzdrževalno zdravljenje kronične astme. Zdravilo Singulair 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 (15 let ali več)

V dveh podobno zasnovanih 12-tedenskih, dvojno slepih, s placebom primerjanih študijah pri odraslih bolnikih z astmo (15 let ali več) se je pokazalo, da zdravilo Singulair, 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).

Zdravilo Singulair 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. Zdravilo Singulair je v primerjavi s placebom povzročilo pomembno izboljšanje jutranjega forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdihaja (FEV₁), 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 odmerjanju v podaljšanih študijah do enega leta. Prekinitev zdravljenja z zdravilom Singulair po 12 tednih uporabe ni povzročila ponovnega poslabšanja astme.

V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 mikrogramov dvakrat dnevno s podaljškom), je zdravilo Singulair pokazalo hitrejši začetni odziv, čeprav je, gledano celotni potek 12-tedenske študije, beklometazon nudil večji povprečni terapevtski učinek. Visok odstotek bolnikov, zdravljenih z zdravilom Singulair, 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. Zdravilo Singulair je pomembno izboljšalo tudi jutranji FEV₁ 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 budezonidom (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 zdravilo Singulair 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 1.600 mikrogramov dnevno, zmanjšali odmerek le-teh za približno 37 %. Zdravilo Singulair je omogočilo nadaljnje 47 % zmanjšanje odmerka inhalacijskega kortikosteroida, v primerjavi s 30 % zmanjšanjem pri placebo. V drugi študiji je zdravilo Singulair nudilo 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 zdravilo Singulair in beklometazon, je pri nekaterih bolnikih povzročila klinično poslabšanje, kar nakazuje, da je bolje postopno zmanjševati odmerke kortikosteroidov, kot pa jih nenadno ukiniti. Pri skoraj vseh bolnikih, preobčutljivih za aspirin, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravilo Singulair pomembno izboljšalo parametre nadzora astme.

Učinki na bronhokonstrikcijo, povzročeno z naporom

Zdravilo Singulair je v odmerkih 10 mg enkrat dnevno preprečilo bronhokonstrikcijo, povzročeno z naporom, pri odraslih, starih 15 let ali več. V 12-tedenski študiji je zdravilo Singulair pomembno zmanjšalo obseg in trajanje padca FEV₁ v 60 minutah po naporu, znižalo največji odstotek padca FEV₁ po naporu in skrajšalo čas do vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj meja 5 % okrog FEV₁ 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 zdravilo Singulair zavrlo tako zgodnjo kot pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi izpostavitve antigenu. Ker je infiltracija z vnetnimi celicami (eozinofilci) pomembna lastnost astme, so raziskovali tudi učinke zdravila Singulair na eozinofilce v periferni krvi in v dihalnih poteh. V kliničnih študijah faze IIb/III je zdravilo Singulair 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 zdravilo Singulair v primerjavi s placebom v 8-tedenskem obdobju zdravljenja zmanjšalo število eozinofilcev v periferni krvi za 13 %. Zdravilo Singulair je v primerjavi

s placebom pomembno zmanjšalo tudi število eozinofilcev v sputumu. V tej študiji se je po zdravljenju z zdravilom Singulair število eozinofilcev v periferni krvi znižalo, klinični opazovani končni dogodki astme so se izboljšali.

Klinične študije – sezonski alergijski rinitis

Učinkovitost zdravila Singulair pri zdravljenju sezonskega alergijskega rinitisa so preučevali v podobno zasnovanih randomiziranih 2-tedenskih dvojno slepih s placebom primerjanih kliničnih študijah pri 4.924 bolnikih (1.751 bolnikov so zdravili z zdravilom Singulair). 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 1.189 bolnikih, ki so enkrat dnevno zvečer jemali tablete Singulair 10 mg, 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 zdravilo Singulair 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 zdravilo Singulair, 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 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija ($c_{\max}$) dosežena 3 ure ($t_{\max}$) po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in $c_{\max}$. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih študijah z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivih tabletah 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 ravnotežnem stanju 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 študiji terapevtskih odmerkov so v ravnotežnem stanju koncentracije metabolitov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

Citokrom P450 2C8 je glavni encim v presnovi montelukasta. Poleg tega imata lahko manjši vpliv tudi CYP 3A4 in 2C9, čeprav se je pokazalo, da itakonazol, zaviralec CYP 3A4, ni spremenil farmakokinetičnih vrednosti montelukasta pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli 10 mg montelukasta na dan. Rezultati *in vitro* raziskav z mikrosomi človeških jeter 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 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, manj kot 0,2 % pa v urinu. Ti rezultati, skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta, kažejo, da se montelukast in njegovi metaboliti 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 blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (Child-Pugh-ova lestvica > 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 sistemske izpostavljenosti kliničnemu odmerku v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukastata v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu 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 > 200-kratna sistemsko izpostavljenost).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E 421)
mikrokristalna celuloza (E 460)
hidroksipropilceluloza (E 463)

rdeči železov oksid (E 172)
premreženi natrijev karmelozat (E 468)
aroma češnje, ki vsebuje benzilalkohol (E 1519)
aspartam (E 951)
magnezijev stearat (E 470b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi od 15 do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla z 28 tabletami (4 x 7 ali 2 x 14 tablet v aluminijastem pretisnem omotu)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemska

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

H/99/02277/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 07.05.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 01.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 10. 2025