

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Monkasta 10 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg montelukasta, kar ustreza 10,4 mg natrijevega montelukasta.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

- laktoza: 81,94 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Filmsko obložene tablete so marelične barve, okrogle, rahlo izbočene, s posnetimi robovi.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje in zdravljenje kronične bronhialne astme pri odraslih (15 let ali več).

Lajšanje dnevnih in nočnih simptomov sezonskega alergijskega rinitisa pri odraslih (15 let ali več).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Zdravilo Monkasta je treba jemati enkrat dnevno. Za zdravljenje astme se odmerek vzame zvečer. Pri bolnikih z alergijskim rinitisom lahko čas jemanja prilagodimo individualnim potrebam bolnika.

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

Priporočeni odmerek za odrasle (15 let ali več) bolnike z astmo in/ali sezonskim alergijskim rinitisom je ena 10 mg tableta dnevno.

#### Splošna priporočila

Terapevtski učinek montelukasta na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Tablete lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje. Svetovati jim moramo, naj z jemanjem montelukasta nadaljujejo tako v obdobjih nadzorovane astme kot tudi v obdobjih poslabšanja astme. Natrijevega montelukasta se ne sme jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo enako zdravilno učinkovino, montelukast.

Odmerkov pri starejših bolnikih, 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 Monkasta v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme

Zdravilo Monkasta lahko dodamo k že obstoječemu režimu zdravljenja.

*Zdravljenje z bronhodilatatorji*: Zdravilo Monkasta lahko dodamo k že obstoječemu režimu

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

zdravljenja bolnikov, pri katerih bronhodilatator sam ne zagotavlja zadostnega nadzora nad boleznijo. Kadar je klinični odgovor očiten (po navadi po prvem odmerku), lahko odmerek bronhodilatatorja ustrezno zmanjšamo.

*Inhalacijski kortikosteroidi:* Bolnikom, ki se zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, zdravljenje z zdravilom Monkasta dodatno koristi, zato lahko odmerek inhalacijskih kortikosteroidov ustrezno zmanjšamo. 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 Monkasta (glejte poglavje 4.4).

#### *Pediatrična populacija*

Zdravila Monkasta 10 mg filmsko obložene tablete ne smete dajati otrokom, mlajšim od 15 let. Varnost in učinkovitost montelukasta v obliki 10 mg filmsko obloženih tablet pri otrocih, mlajših od 15 let, nista bili dokazani.

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.

#### Način uporabe

Peroralna uporaba.

### **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, naj za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo peroralnega montelukasta in naj imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. Pri akutnem napadu je treba uporabiti kratkotrajno delujoči inhalacijski agonist beta. Če potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov se ne sme nenadno zamenjati z montelukastom.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasnem jemanju montelukasta lahko zmanjša odmerke peroralnih kortikosteroidov.

V redkih primerih imajo 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.

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih, ki so jemali zdravilo Monkasta, so poročali o nevropsihiatričnih učinkih (glejte poglavje 4.8). Bolniki in zdravniki morajo biti pozorni na nevropsihiatrične učinke. Bolnikom in/ali njihovim skrbnikom je treba naročiti, naj v primeru pojava teh sprememb obvestijo zdravnika. Če se pojavijo takšni učinki, morajo zdravniki skrbno oceniti tveganja in koristi nadaljnjega zdravljenja z zdravilom Monkasta.

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zdravilo Monkasta vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi zdravili, 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 zdravil: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno jemale 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 itrakonazolom, 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.

Maloštevilni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz z nosečnostmi ne kažejo vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali. Večina teh žensk je med nosečnostjo jemala tudi druga zdravila za zdravljenje astme.

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

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

#### 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 posamezniki poročali o zaspanosti ali omotici.

#### 4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

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

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, poročali pogosto ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) in 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 <sup>†</sup>	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 <sup>§</sup> )	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,	občasni

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	epileptični napad	
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 <sup>‡</sup> , navzea <sup>‡</sup> , bruhanje <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	pogosti
	astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem	občasni
<p>*Pogostnost: definirana je za vsak neželeni učinek glede na pojavnost v podatkovni bazi iz kliničnih preskušanj: zelo pogosti (<math>\geq 1/10</math>), pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>), občasni (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), redki (<math>\geq 1/10,000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>), zelo redki (<math>&lt; 1/10,000</math>).</p> <p><sup>‡</sup>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.</p> <p><sup>‡</sup>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.</p> <p><sup>§</sup> Kategorija pogostnosti: redki</p>		

#### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta pri miših in podganah pri maksimalnem preskušanem odmerku do 5.000 mg/kg (15.000 mg/m<sup>2</sup> oz. 30.000 mg/m<sup>2</sup> pri miših oz. podganah) ni prišlo do pojavnosti smrti. Ta odmerek je ekvivalenten 25.000-kratniku priporočenega dnevnega odmerka za odraslega človeka (upoštevana telesna masa 50 kg).

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 staremu 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 v skladu z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

#### Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Specifični podatki o zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta niso na voljo. Ni znano, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, antagonisti levkotrienskih receptorjev, oznaka ATC: R03DC03.

#### Mehanizem delovanja

Cisteinil-levkotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske (CysLT) receptorje. Receptor CysLT tipa 1 (CysLT<sub>1</sub>) najdemo v človeških dihalnih poteh (vključno z gladkomišičnimi celicami in makrofagi v dihalnih poteh) ter na drugih provnetnih 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 CysLT<sub>1</sub> receptor (raje kot na druge farmakološko pomembne receptorje dihalnih poti, kot so prostanooidni, holinergični ali  $\beta$ -adrenergični receptorji). Montelukast brez vsakršnega agonističnega delovanja močno zavre fiziološko delovanje LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> in LTE<sub>4</sub> na receptor CysLT<sub>1</sub>.

Montelukast pri bolnikih z astmo povzroči močno inhibicijo cisteinil-levkotrienskih receptorjev dihalnih poti, na kar kaže zmožnost inhibicije bronhokonstrikcije po inhalaciji LTD<sub>4</sub>. Že 5 mg odmerki občutno preprečijo bronhokonstrikcijo, povzročeno z LTD<sub>4</sub>. Montelukast povzroči bronhodilatacijo v 2 urah po peroralnem odmerku; ti učinki so bili dodatni k z agonistom  $\beta$  povzročeni bronhodilataciji.

#### Klinična učinkovitost in varnost

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### Klinične študije - astma

V kliničnih študijah je montelukast pri odraslih in pediatričnih bolnikih učinkovit pri preprečevanju in kroničnem zdravljenju astme, vključno s preprečevanjem dnevnih in nočnih simptomov, zdravljenjem astme pri bolnikih, preobčutljivih za acetilsalicilno kislino, in preprečevanjem bronhokonstrikcije, povzročene z naporom.

Montelukast je učinkovit sam ali v kombinaciji z drugimi zdravili, ki se uporabljajo za vzdrževalno zdravljenje kronične astme. Montelukast in inhalacijske kortikosteroide lahko uporabljamo sočasno zaradi aditivnega učinka na obvladovanje astme ali z namenom, da ob vzdrževanju klinične stabilnosti zmanjšamo odmerke 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 montelukast v odmerku 10mg enkrat na dan zvečer pomembno izboljša parametre nadzora astme (simptome astme, z astmo povezane končne opazovane dogodke, dihalno funkcijo in potrebo po uporabi agonistov  $\beta$ ).

Montelukast je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dnevne simptome in nočna prebujanja, o katerih so poročali bolniki. Z astmo povezani končni opazovani dogodki, vključno z napadi astme, jemanjem kortikosteroidov v nujnih primerih, prekinitvami zdravljenja zaradi poslabšanja astme, astmatičnimi eksacerbacijami in številom dni brez astme, so bili prav tako pomembno boljši kot pri placebu. Zdravnike in bolnike splošne ocene astme in ocene kakovosti življenja, specifičnega za bolnike z astmo (na vseh področjih, vključno z vsakodnevnimi dejavnostmi in simptomi astme), so bile pomembno boljše kot pri placebu. Montelukast je v primerjavi s placebom povzročil pomembno izboljšanje jutranjega forsiranega ekspiratornega volumna v prvi sekundi izdiha ( $FEV_1$ ), dopoldanski in popoldanski hitrosti največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) in pomembno zmanjšanje 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 odmerjanju enkrat na dan v podaljšanih študijah do enega leta. Prekinitev zdravljenja z montelukastom po 12 tednih uporabe ni povzročila ponovnega poslabšanja astme.

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

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

Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, so se pri zdravljenju z eno 5 mg žvečljivo tableto na dan, zvečer, v primerjavi s placebom pomembno zmanjšala poslabšanja astme in izboljšale splošne ocene staršev in ocene kakovosti življenja, specifičnega za pediatrične bolnike z astmo. Montelukast je pomembno izboljšal tudi jutranji  $FEV_1$  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).

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 sočasnem zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi*

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

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

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

#### *Učinki na vnetje pri astmi*

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

#### Klinične študije - sezonski alergijski rinitis

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

V kombinirani analizi treh ključnih študij je pri 1189 bolnikih, ki so enkrat dnevno zvečer jemali tablete montelukast 10 mg, v primerjavi s placebom prišlo do statistično pomembnega izboljšanja primarnih končnih dogodkov: ocene dnevni 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



1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prebujanja), ocene skupnih simptomov (skupni dnevni in nočni nosni simptomi) in splošne ocene alergijskega rinitisa s strani bolnikov in zdravnikov.

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Montelukast se po peroralni uporabi hitro in skoraj popolnoma absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) dosežena 3 ure ( $T_{max}$ ) po jemanju 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 so jo bolniki vzeli ne glede na čas obroka.

Pri 5 mg žvečljivih tabletah je pri odraslih  $C_{max}$  dosežena po 2 urah po jemanju 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 beljakovine. V ravnotežnem stanju znaša prostornina 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 zelo majhne.

### Biotransformacija

Montelukast se presnavlja v veliki meri. V študiji terapevtskih odmerkov so v ravnotežnem stanju koncentracije presnovkov 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 itrakonazol, zaviralec CYP 3A4, ni spremenil farmakokinetičnih vrednosti montelukasta pri zdravih preiskovancih, ki so prejeli 10 mg montelukasta na dan. Rezultati *in vitro* raziskav s človeškimi jetrnimi mikrosomi 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 presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

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

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

v plazmi (približno 14 %).

#### Značilnosti pri bolnikih

Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo ali blago do zmerno jetrno odpovedjo odmerkov ni potrebno prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno odpovedjo (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 sistemsko izpostavljenosti kliničnemu odmerku v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m<sup>2</sup> pri miših in 30.000 mg/m<sup>2</sup> pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevemu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega).

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

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

laktoza monohidrat  
 uprašena celuloza (E460)  
 mikrokristalna celuloza (E460)  
 premreženi natrijev karmelozat (E468)  
 magnezijev stearat (E470b)

#### *Filmska obloga:*

hipromeloza (E464)  
 titanov dioksid (E171)  
 smukec (E553b)  
 propilenglikol (E1520)  
 rdeči železov oksid (E172)  
 rumeni železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

1.3.1	Montelukast sodium
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (4 pretisni omoti po 7 filmsko obloženih tablet), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, Al-folija): 28 filmsko obloženih tablet (2 pretisna omota po 14 filmsko obloženih tablet), v škatli.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

4 x 7 filmsko obloženih tablet: H/07/01051/003

2 x 14 filmsko obloženih tablet: H/07/01051/004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. 2. 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 7. 2012

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

13. 1. 2020