

1. IME ZDRAVILA

SINGULAIR 4 mg zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka zrnca vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca

bela zrnca

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 6 mesecev do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo SINGULAIR se lahko uporabi za zdravljenje blage persistentne astme pri bolnikih, starih 2 do 5 let, namesto majhnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida, in sicer pri otrocih, ki v zadnjem času niso imeli hujših napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, in pri katerih se je izkazalo, da niso zmožni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo SINGULAIR 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 otroke, stare 6 mesecev do 5 let, je ena vrečka 4 mg zrnca na dan – zvečer. Znotraj te starostne skupine odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov o učinkovitosti iz kliničnih študij pri 6 mesecev do 2 leti starih bolnikih s persistentno astmo je malo. Po 2 do 4 tednih je pri bolnikih treba oceniti odziv na zdravljenje z montelukastom. V primeru pomanjkanja odziva je treba zdravljenje ukiniti. Zdravila SINGULAIR v obliki 4 mg zrnca ne priporočamo za mlajše od 6 mesecev.

Uporaba SINGULAIR zrnca:

SINGULAIR zrnca se lahko zaužije tako, da se jih da direktno v usta ali pa se jih zmeša s polno žlico redke hrane (npr. Jabolčno čežano, sladoledom, korenčkom in rižem), ki mora biti hladna ali sobne temperature. Vrečko se lahko odpre šele tik pred uporabo. Po odprtju je treba celoten odmerek SINGULAIR zrnca zaužiti takoj (v 15 minutah). Če se zmešajo s hrano, se SINGULAIR zrnca ne sme shraniti v hladilniku za kasnejšo uporabo. SINGULAIR zrnca niso namenjena raztapljanju v tekočini. Lahko pa se tekočino popije po zaužitju zrnca. SINGULAIR zrnca se lahko zaužije ne glede na obrok hrane.

Splošna priporočila: Terapevtski učinek zdravila SINGULAIR na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila SINGULAIR 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 Singulair 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 2 do 5 let starih 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 sposobni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.1). Blaga persistentna astma je definirana s simptomi več kot enkrat na teden, vendar ne vsak dan, nočnimi simptomi več kot dvakrat na mesec a manj kot enkrat na teden in normalno pljučno funkcijo med epizodami. Če do kontrole (običajno v roku enega meseca) zadosten nadzor astme ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju glede na stopenjsko zdravljenje astme. Pri bolnikih je treba periodično ocenjevati nadzor astme.

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

Pri 2 do 5 let starih bolnikih se persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem 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 SINGULAIR v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.

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

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za bolnike, stare 15 let ali več.

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo persistentne astme pri zelo majhnih otrocih (6 mesecev - 2 leti) postavi pediater ali pulmolog.

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, 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. Možnost, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma ne more biti ne izključena ne potrjena. 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.

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 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 presnavlja CYP 3A4 je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

In vitro študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovino, ki se primarno presnavlja s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

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

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

Zdravilo SINGULAIR se med nosečnostjo lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

Uporaba v obdobju dojenja

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

Zdravilo SINGULAIR se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah pri bolnikih s persistentno astmo preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let,
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let.
- 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let.

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

- 4 mg zrnca in žvečljive tablete pri 1038 pediatričnih bolnikih, starih 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 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)	Pediatrični bolniki 2 do 5 let (ena 12- tedenska študija; n=461) (ena 48- tedenska študija; n=278)	Pediatrični bolniki 6 mesecev do 2 let (ena 6-tedenska študija; n=175)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol		hiperkinezija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu	driska
Bolezni kože in podkožja				ekcematozni dermatitis, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preizkušanjih z manjšim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil. Skupno se je 502 pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, z montelukastom zdravilo vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dalj časa, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dalj časa. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, se pri zdravljenju do 3 mesece ni spremenil.

Izkušnje iz obdobja trženja zdravila

Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, 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
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, razdražljivost, anksioznost,	občasni

	vznemirjenost, razburjenost z agresivnim obnašanjem ali sovražnostjo, depresija	
	tremor	redki
	halucinacije, 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	krvavitev iz nosu	občasni
	Churg-Straussov sindrom (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
Bolezni prebavil	diareja [‡] , navzea [‡] , bruhanje [‡]	pogosti
	suha usta, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišane ravni 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	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgiya, mialgiya, vključno z mišičnimi krči	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zvišana telesna temperatura [‡]	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 ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]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>[‡]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>		

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 prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 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, če se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: 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 CysLT₁ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo izzvano z inhalacijo LTD₄ že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralni aplikaciji. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe – zgodnjo in pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi zaviranja reakcije na antigen. Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem ko je izboljšal nadzor astme.

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

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV₁: 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70 % proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan s podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV₁ 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom visok odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom, dosegel podobne klinične odzive (npr: 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom, je doseglo izboljšanje FEV₁ za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV₁ za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFR za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni študiji za primerjavo montelukasta in inhalacijskega flutikazona v učinkovitosti nadzora astme pri pediatričnih bolnikih, starih 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 prejemale montelukast, in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejemale flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično pomembna (-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:

FEV₁ se je povečal z 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejela montelukast, in z 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju FEV₁ (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95-odstotnim IZ (-0,06, 0,02). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v % napovedanega FEV₁ je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med spremembama od začetne vrednosti v % napovedanega FEV₁ (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95-odstotnim IZ (-3,6, -0,7).

Odstotek dni z uporabo agonistov beta se je zmanjšal z 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejela montelukast, in z 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v odstotku dni z uporabo agonistov beta (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 2,7 s 95-odstotnim IZ (0,9, 4,5).

Odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk nujne zdravniške pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je bil 32,2 v skupini, ki je prejela montelukast, in 25,6 v skupini, ki je prejela flutikazon; razmerje obojev (odds ratio) (95-odstotni IZ) je bilo pomembno: enako 1,38 (1,04, 1,84).

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

V 12-tedenski s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje [inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroidi ali inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) natrijev kromoglikat]. Šestdeset odstotkov bolnikov ni bilo na nobenem drugem kontrolnem zdravljenju. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi uporabo agonistov beta za uporabo "po potrebi" in uporabo s 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 2 do 5 let, z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno ($p \leq 0,001$) zmanjšal letni delež epizod poslabšanja (EP) astme (1,60 EP proti 2,34 EP); [EP je definirana kot ≥ 3 zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, zaradi katerih je potrebna uporaba agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih) ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95-odstotnim IZ (16,9, 44,1).

V s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 5 let, ki so imeli intermitentno astmo in ne persistentne astme, so bolniki prejeli montelukast v obdobju 12 mesecev v režimu 4 mg enkrat na dan 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, urgence ali bolnišnice, ali zdravljenje s peroralnim, z intravenskim ali z intramuskularnim kortikosteroidom.

Učinkovitost montelukasta pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, podpira ekstrapolacija dokazane učinkovitosti pri 2 leti in več starih bolnikih z astmo in temelji na podobnih farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da so potek in patofiziologija bolezni ter učinki zdravila med tema populacijama bistveno podobni.

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV₁ 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri

pediatričnih bolnikov, starih 6 do 14 let (največji padec FEV₁ 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega dozirnega intervala.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejemali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV₁ za 8,55 % proti -1,74 % glede na izhodišče in zmanjšanje celotne uporabe agonistov beta za -27,78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija. Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (c_{max}) dosežena 3 ure (t_{max}) po 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 preizkušanjih z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih c_{max} dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4 mg žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, c_{max} dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna c_{max} je 66 % višja, medtem ko je povprečna C_{min} nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

Pri uporabi pri odraslih na tešče so 4 mg zrnca bioekvivalentna 4 mg žvečljivim tabletam. Pri pediatričnih bolnikov, starih 6 mesecev do 2 leti, je c_{max} dosežena 2 uri po zaužitju 4 mg zrnca. C_{max} je skoraj 2-krat večja kot pri odraslih, ki zaužijejo 10 mg tableto. Sočasno zaužitje jabolčne čežane ali standardnega obroka z veliko maščobami in zrnca ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko montelukasta, glede na AUC (1225,7 ng·h/ml z jabolčno čežano oz. 1223,1 ng·h/ml brez jabolčne čežane in 1191,8 ng·h/ml s standardnim obrokom z veliko maščobami oz. 1148,5 ng·h/ml brez obroka).

Porazdelitev. Montelukast je v več kot 99 % vezan na plazemske proteine. V stanju dinamičnega ravnovesja znaša volumen porazdelitve montelukasta povprečno 8 do 11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom na podganah kažejo minimalno prehajanje prek krvno-možganske bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

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

In vitro študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku je minimalen.

Izločanje. Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti odkrili v blatu, ki so ga zbirali 5 dni, in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih. Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni farmakokinetičnih podatkov.

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 na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje 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 oderek) pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani oderek 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 glodavcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
hidroksipropilceluloza (E 463)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakirano v polietilenske/aluminijaste/poliesterne vrečke v škatlah po 7, 20, 28 in 30 vrečk.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Šmartinska cesta 140
1000 Ljubljana
Slovenija

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

5363-I-2127/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Pridobitev dovoljenja za promet: 07.05.1999
Podaljšanje dovoljenja za promet: 03.11.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

26.06.2011