

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 montelukasta, kar ustreza 5,0 mg montelukasta (proste kisline).

Pomožna snov: aspartam (E 951) 1,5 mg 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, z vtisnjanim napisom "SINGULAIR" na eni strani in "MSD 275" na drugi strani tablete.

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

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.

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

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

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.

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 otrocih iz katerekoli starostne skupine, starejših bolnikih, bolnikih z ledvično odpovedjo ali blago do zmerno jetrno okvaro ter glede na spol ni treba prilagajati.

Zdravljenje z zdravilom SINGULAIR v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme
Zdravilo SINGULAIR se lahko doda k že obstoječemu režimu zdravljenja.

Zmanjšanje sočasnega 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.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinkovitosti peroralnega zdravila SINGULAIR pri zdravljenju akutnih napadov astme niso preučevali, zato se peroralne tablete SINGULAIR ne smejo uporabljati za zdravljenje akutnih napadov astme. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo na voljo ustrezno zdravilo, ki jim bo pomagalo ob akutnem poslabšanju.

Odmerek inhalacijskih kortikosteroidov, ki jih bolniki prejemajo sočasno z zdravilom SINGULAIR, se lahko pod zdravniškim nadzorom postopoma zmanjšuje, ne sme pa se inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov nenadno zamenjati z zdravilom SINGULAIR.

Zmanjšanje sistemskega odmerka kortikosteroida pri bolnikih, ki prejemajo zdravila za astmo, vključno z zaviralci levkotrienskih receptorjev, je v redkih primerih spremljal eden ali več naslednjih pojavov: eozinofilija, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne komplikacije in/ali nevropatija, včasih diagnosticirana kot Churg-Straussov sindrom, sistemski eozinofilni vaskulitis. Čeprav vzročna povezava z antagonizmom levkotrienskih receptorjev ni bila dokazana, pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo SINGULAIR in pri katerih razmišljamo o zmanjšanju sistemskega kortikosteroida, priporočamo previdnost in primeren klinični nadzor.

SINGULAIR 5 mg žvečljive tablete vsebujejo aspartam, ki je vir fenilalanina. Pri bolnikih s fenilketonurijo je treba upoštevati, da ena SINGULAIR 5 mg žvečljiva tableta vsebuje 0,842 mg fenilalanina.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

In vitro študije so pokazale, da je montelukast zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (študijski substrat, ki predstavlja učinkovino, 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).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe zdravila SINGULAIR pri nosečih ženskah niso preučevali. Zdravilo SINGULAIR se pri nosečnicah lahko uporabi le, če je to nujno potrebno.

Tekom trženja zdravila so redko poročali o prirojenih okvarah okončin pri novorojenčkih mater, ki so v nosečnosti jemale zdravilo SINGULAIR. Večina teh žensk je med nosečnostjo jemala tudi druga zdravila za zdravljenje astme. Vzročna povezava med temi dogodki in zdravilom SINGULAIR ni bila dokazana.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo SINGULAIR izloča v materino mleko. Ker se veliko zdravil izloča v materino mleko, je potrebna previdnost, ko se zdravilo SINGULAIR predpisuje doječim materam.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni dokazov o tem, da zdravilo SINGULAIR vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih poročali o zaspanosti in 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 so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Postmarketinške izkušnje

Po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Infekcijske in parazitske bolezni: okužba zgornjih dihal

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: večja nagnjenost h krvavitvam

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo, zelo redko jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje: razburjenje vključno z agresivnim obnašanjem ali sovražnostjo, anksioznost, depresija, nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, nespečnost, razdražljivost, vznemirjenost, hoja v spanju, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost), tremor

Bolezni živčevja: omotica, zaspanost, parestezija/hipestezija, zelo redko napadi krčev

Srčne bolezni: palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: krvavitev iz nosu

Bolezni prebavil: diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zvišana koncentracija ALT in AST, zelo redko hepatitis (vključno s holestatsko, hepatocelularno in mešano okvaro jeter)

Bolezni kože in podkožja: angioedem, modrice, nodozni eritem, srbež, izpuščaj, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgiya, mialgija vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem, zvišana telesna temperatura

Pri zdravljenju astmatičnih bolnikov z montelukastom so v zelo redkih primerih poročali o Churg-Straussovem sindromu.

4.9 Preveliko odmerjanje

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta pri miših in podganah pri maksimalnem preskušanem odmerku do 5000 mg/kg (15000 mg/m² oz. 30000 mg/m² pri miših oz. podganah) ni prišlo do pojava smrtnosti. Ta odmerek je ekvivalenten 25000-kratniku priporočenega dnevnega odmerka za odraslega človeka*.

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 odmerke do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerki vse do 1000 mg. Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V poročilih o prekomernem odmerjanju neželenih učinkov večinoma ni bilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom zdravila SINGULAIR 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: sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, antagonisti levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03DC03

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

* Odmerek se nanaša na 50 kg težkega odraslega bolnika.

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.

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 dihalnih poti, kot so prostanoidni, 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.

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. Zdravnikove in bolnikove 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 izdiha (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 budesonidom (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 1600 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 nakaterih bolnikih povzročila klinično poslabšanje, kar nakazuje, da je bolje postopno zmanjševati odmerek 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 4924 bolnikih (1751 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 1189 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 in skoraj popolnoma absorbira. 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 barriere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

Biotransformacija

Montelukast se močno metabolizira. V študiji terapevtskih odmerkov so v ravnotežnem stanju koncentracije metabolitov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

In vitro študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da sta v presnovo montelukasta vpletena citokrom P450 3A4 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* študij kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6.

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 niso potrebne nikakršne prilagoditve odmerkov. 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 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/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 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

manitol(E421)

mikrokristalna celuloza (E460)

hidroksipropilceluloza (E463)
rdeči železov oksid (E172)
premreženi natrijev karmelozat(E468)
aroma češnje
aspartam (E951)
magnezijev stearat (E572)

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

škafka z 28 tabletami (4x7 ali 2x14 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

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

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

5363-I-1465/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Pridobitev dovoljenja za promet: 07.05.1999
Podaljšanje dovoljenja za promet: 01.10.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.10.2011