

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

MONLAST 4 mg tablete za žvakanje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 4 mg montelukasta u obliku montelukastnatrija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna tableta za žvakanje sadrži 0,6 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

MONLAST je ružičasta, ravna, okrugla tableta, promjera 7 mm, za žvakanje s ukošenim rubovima.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Montelukast je indiciran u liječenju astme kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom do umjerenom trajnom astmom koja nije dobro kontrolirana primjenom inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom β -agonista kratkog djelovanja "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Montelukast može biti primijenjen i kao lijek drugog izbora niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom trajnom astmom koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napade astme koji bi zahtijevali uzimanje oralnih oblika kortikosteroida, kao i u bolesnika koji nisu sposobni uzimati inhalacijske kortikosteride (vidjeti dio 4.2.).

Montelukast je također indiciran u prevenciji astme u djece u dobi od 2 godine i starijih u kojih je bronhokonstrikcija izazvana naporom prevladavajući znak bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca trebaju uzimati lijek uz nadzor odraslih osoba.

Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 5 godina je jedna tableta za žvakanje od 4 mg, jedanput na dan, navečer. Nije potrebno prilagođavanje doze unutar ove dobne skupine.

Opće preporuke

Terapijski učinak montelukasta na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednog dana.

Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka i onda kada se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja astme.

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika sa zatajivanjem bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o sigurnosti primjene u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nema razlika u doziranju s obzirom na spol bolesnika.

Montelukast kao lijek drugog izbora niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u liječenju blage trajne astme

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija u bolesnika s umjerenom trajnom astmom. Primjenu montelukasta, kao lijeka drugog izbora niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u djece koja boluju od blage trajne astme, treba razmotriti samo u onih bolesnika koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napade astme zbog kojih je trebalo primijeniti oralne oblike kortikosteroida, kao i u bolesnika koji nisu sposobni uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidjeti dio 4.1.). Blaga trajna astma se definira kao pojava simptoma astme češće od jedanput na tjedan, ali rjeđe od jedanput dnevno, pojava noćnih simptoma češće od dva puta mjesečno, ali rjeđe od jedanput tjedno, uz normalnu funkciju pluća između napada. Ako se praćenjem (obično tijekom mjesec dana) ocijeni da nije postignuta zadovoljavajuća kontrola astme, potrebno je razmotriti dodatnu ili drugačiju terapiju protuupalnim lijekovima u skladu s dogovorenim stupnjevitim pristupom u liječenju astme. U bolesnika je potrebna periodična procjena kontrole astme.

Montelukast u prevenciji astme u pedijatrijskoj populaciji u dobi od 2 do 5 godina u kojoj je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom

U pedijatrijskoj populaciji u dobi od 2 do 5 godina bronhokonstrikcija izazvana naporom može biti prevladavajući pokazatelj trajne astme zbog koje je potrebno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Odgovor bolesnika na liječenje montelukastom treba procijeniti nakon 2 do 4 tjedna primjene. U slučaju da zadovoljavajući odgovor nije postignut, treba razmotriti uvođenje dodatne ili druge terapije.

Montelukast u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Kada se montelukast primjenjuje kao dodatno liječenje uz inhalacijske kortikosteroide, inhalacijski se kortikosteroidi ne smiju naglo zamijeniti njime (vidjeti dio 4.4.).

Za odrasle i djecu iznad 15 godina dostupne su filmom obložene tablete u dozi od 10 mg.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost tableta za žvakanje u dozi od 4 mg u djece mlađe od 2 godine nije dokazana, stoga se ne preporučuje njihova primjena u toj dobnoj skupini.

Za pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 do 14 godina dostupne su tablete za žvakanje u dozi od 5 mg.

Način primjene

Za oralnu primjenu.

Tablete se prije gutanja moraju prožvakati. Ako se montelukast uzima u vrijeme obroka, treba ga uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba podučiti da montelukast u obliku tablete nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napada astme. Za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove. U akutnom napadu astme moraju se primijeniti inhalacijski β -agonisti kratkog djelovanja. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze β -agonista kratkog djelovanja, bolesnici moraju što prije potražiti savjet liječnika.

Inhalacijski ili oralno primijenjeni kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti montelukastom. Nema podataka koji bi mogli potvrditi da se doza oralnih kortikosteroida može sniziti kod istodobne primjene s montelukastom.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući i montelukast, mogu razviti sustavnu eozinofiliju, u nekim slučajevima s kliničkim znakovima vaskulitisa koji odgovara Churg-Straussovom sindromu, stanju koje se često liječi sustavnim kortikosteroidima. Obično su ti slučajevi, ali ne uvijek, bili povezani sa smanjenjem doze ili prekidom liječenja oralnim kortikosteroidima. Mogućnost da je primjena antagonista leukotrijenskih receptora povezana s razvojem Churg-Straussova sindroma ne može se isključiti niti potvrditi. Liječnici moraju biti upozoreni da se u njihovih bolesnika mogu razviti eozinofilija, osip zbog vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatije. Bolesnike u kojih se pojave opisani simptomi potrebno je zbrinuti i ponovno procijeniti način liječenja.

Bolesnici s astmom uzrokovanom acetilsalicilatnom kiselinom koji uzimaju montelukast i dalje trebaju izbjegavati uzimanje lijekova koji sadrže acetilsalicilatnu kiselinu, kao i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U odraslih, adolescenata i djece koji su uzimali montelukast prijavljeni su neuropsihijatrijski događaji (vidjeti dio 4.8.). Bolesnici i liječnici trebaju pripaziti na moguću pojavu neuropsihijatrijskih događaja. Bolesnike i/ili njegovatelje treba uputiti da obavijeste svog liječnika ako nastupe takve promjene. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo ocijeniti rizike i koristi nastavka liječenja lijekom montelukast u slučaju nastupa takvih događaja.

MONLAST sadrži aspartam

MONLAST 4 mg tablete za žvakanje sadrži 0,6 mg aspartama u jednoj tableti.

Aspartam se hidrolizira u gastrointestinalnom sustavu nakon primjene kroz usta. Jedan od glavnih produkata hidrolize je fenilalanin.

MONLAST sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Montelukast se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji se obično primjenjuju u prevenciji i liječenju trajne astme. U ispitivanjima interakcija lijekova preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilin, prednizon, prednizolon, oralni kontraceptivi (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital vrijednost površine ispod krivulje (AUC) za montelukast bila je smanjena za približno 40%. Budući da se montelukast metabolizira posredstvom CYP3A4, 2C8 i 2C9 potreban je oprez, osobito u djece, kod istodobne primjene montelukasta s lijekovima koji induciraju CYP3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je montelukast jaki inhibitor CYP2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, uključujući montelukast i roziglitazon (primjer lijekova koji se primarno metaboliziraju preko CYP2C8), pokazali su da montelukast ne inhibira CYP2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast značajno mijenjao metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast supstrat CYP2C8 i, u manjoj mjeri, 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, koje je uključivalo montelukast i gemfibrozil (inhibitor

CYP2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećao sistemsku izloženost montelukastu za 4,4 puta. Kada se primjenjuje istodobno s gemfibrozilom ili drugim snažnim inhibitorima CYP2C8, nije potrebno prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta, ali liječnik treba imati na umu mogućnost povećanja broja nuspojava.

Na osnovu podataka *in vitro*, ne očekuju se klinički važne interakcije s manje snažnim inhibitorima CYP2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, snažnog inhibitora CYP3A4, nije rezultirala značajnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke u trudnoći ili embrionalnom/fetalnom razvoju.

Dostupni podaci iz objavljenih prospektivnih i retrospektivnih kohortnih ispitivanja primjene montelukasta u trudnica u kojima su se ocjenjivale značajne urođene mane ne ukazuju na rizik povezan s lijekom. Dostupna ispitivanja imaju metodološka ograničenja, uključujući malu veličinu uzorka, retrospektivno prikupljanje podataka u nekim slučajevima i nedosljedne usporedne skupine. Montelukast se može primjenjivati tijekom trudnoće samo ako se procijeni da je to neophodno.

Dojenje

Ispitivanja na ženkama štakora pokazala su da se montelukast izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3.). Nije poznato izlučuje li se montelukast/metaboliti u majčino mlijeko ljudi.

Montelukast se može primijeniti tijekom dojenja samo ako se procijeni da je to neophodno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Montelukast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U rijetkim slučajevima, prijavljeni su omamljenost ili omaglica.

4.8. Nuspojave

Montelukast je bio ispitivan u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s astmom kako slijedi:

- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 4000 odraslih bolesnika u dobi od 15 godina i starijih
- tablete za žvakanje od 5 mg u približno 1750 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina
- tablete za žvakanje od 4 mg u 851 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 2 do 5 godina.

Montelukast je bio ispitivan u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s povremenom astmom kako slijedi:

- oralne granule i tablete za žvakanje od 4 mg u 1038 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina.

Sljedeće su nuspojave, povezane s primjenom lijeka bile prijavljivane često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) tijekom kliničkih ispitivanja u skupini bolesnika s astmom koji su uzimali montelukast, uz veću incidenciju od one u skupini bolesnika koji su primali placebo:

Organski sustav	Odrasli i adolescentni bolesnici 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)	Pedijatrijski bolesnici 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 tjedana; n=615)	Pedijatrijski bolesnici 2 do 5 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana; n=461) (jedno ispitivanje u trajanju od 48 tjedana; n=278)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja	-
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu	-	bolovi u abdomenu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	-	-	žeđ

U kliničkim ispitivanjima s dugotrajnim liječenjem, do 2 godine u odraslih i 12 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, na ograničenom broju bolesnika, nije bilo promjene sigurnosnog profila.

Ukupno, 502 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 5 godina primala su montelukast tijekom najmanje 3 mjeseca, 338 tijekom 6 mjeseci ili dulje, te 534 bolesnika tijekom 12 mjeseci ili dulje. Ni u tih bolesnika tijekom dugotrajnog liječenja nije bilo promjene sigurnosnog profila montelukasta.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i posebnim izrazima za nuspojave. Učestalost* je procijenjena na temelju odgovarajućih kliničkih ispitivanja.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva†	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	povećana sklonost krvarenju	rijetko
	trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju	manje često
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, nesanica, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnosti (uključujući razdražljivost, nemir, tremor [§])	manje često
Psihijatrijski poremećaji	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, nekontrolirani mišićni pokreti (tik)	rijetko
	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost), opsesivno-kompulzivni	vrlo rijetko

	simptomi, disfemija	
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija, napadi	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.), plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, povraćanje	često
	suha usta, dispepsija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza u serumu (ALT i AST)	često
	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i oštećenje jetre miješanog uzorka)	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
	stvaranje modrica, urtikarija, svrbež	manje često
	angioedem	rijetko
	nodozni eritem, multiformni eritem	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija, uključujući grčeve u mišićima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	enureza u djece	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	često
	astenija/umor, malaksalost, edem	manje često
<p>*Kategorija učestalosti definirana je za svaku nuspojavu prema učestalosti prijave u bazi podataka kliničkih ispitivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>†Ova nuspojava, prijavljena kao vrlo česta u bolesnika koji su primali montelukast, bila je također prijavljena kao vrlo česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>‡Ova nuspojava, prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali montelukast, bila je također prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>§Kategorija prema učestalosti: rijetko.</p>		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9. Predoziranje

Predoziranje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima bolesnika s trajnom astmom, montelukast se primjenjivao u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tijekom 22 tjedna bez klinički značajnih nuspojava kao i u ispitivanjima kratkotrajnog liječenja u dozama i do 900 mg u trajanju od približno tjedan dana.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta bili su prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. Prijave su se odnosile na doze i do 1000 mg koje su bile primijenjene u odraslih i u djece (oko 61 mg/kg u 42-mjesečnog djeteta). Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi odgovarali su sigurnosnom profilu u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U većini slučajeva predoziranja nisu bile opisane neželjene reakcije.

Simptomi predoziranja

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su u skladu sa sigurnosnim profilom montelukasta, a uključivale su bolove u abdomenu, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

Zbrinjavanje predoziranja

Nema dostupnih podataka o posebnom načinu liječenja predoziranja montelukastom.

Nije poznato može li se montelukast odstraniti peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova; antagonisti leukotrijenskih receptora, ATK oznaka: R03DC03

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) snažni su upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica uključujući mastocite i eozinofile. Ovi se važni medijatori astme vežu na cisteinil leukotrijenske receptore (CysLT) koji se nalaze u dišnim putovima čovjeka i uzrokuju reakcije dišnih putova uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost i nakupljanje eozinofila.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je snažan, oralno aktivan spoj koji se visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT₁ receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast sprječava bronhokonstrikciju posredovanu inhaliranim LTD_4 primijenjenim u niskim dozama i do 5 mg. Bronhodilatacija je prisutna unutar 2 sata nakon oralne primjene montelukasta i taj se učinak zbraja s bronhodilatacijskim učinkom β -agonista (aditivni učinak). Liječenje montelukastom sprječava ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije uzrokovanu alergenom. U usporedbi s placebom, montelukast smanjuje broj eozinofila u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U jednom drugom ispitivanju, montelukast je značajno smanjio broj eozinofila u dišnim putovima (mjereno u sputumu). U odraslih i u pedijaterijskih bolesnika u dobi od 2 do 14 godina, montelukast je, u usporedbi s placebom, smanjio broj eozinofila u perifernoj krvi uz kliničko poboljšanje kontrole astme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima u odraslih, montelukast je u dozi od 10 mg jednom na dan, u usporedbi s placebom, značajno poboljšao jutarnji forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV₁) (10,4% prema 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiratorni protok zraka (engl. *Peak Expiratory Flow Rate*, PEFR) (24,5 l/min prema 3,3 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i značajno smanjio ukupnu primjenu β -agonista (-26,1% prema -4,6% u odnosu na početne vrijednosti). Prema ocjeni bolesnika poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno veće u odnosu na placebo.

Ispitivanja u odraslih su pokazala da se učinak montelukasta dodaje kliničkim učincima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za inhalacijski beklometazon plus montelukast prema beklometazonu, pojedinačno za FEV₁: 5,43% prema 1,04%; primjena β -agonista:

H A L M E D
24 - 08 - 2022
ODOBRENO

-8,70% prema 2,64%). U usporedbi s inhaliranim beklometazonom (200 µg dvaput na dan pomoću inhalatora), montelukast je imao brži početak djelovanja, iako je na kraju 12-tjednog ispitivanja beklometazon ostvario veći prosječni učinak liječenja (% promjene u odnosu na početne vrijednosti montelukasta prema beklometazonu, pojedinačno za FEV₁: 7,49% prema 13,3%; primjena β-agonista: -28,28% prema -43,89%). Ipak je veliki postotak bolesnika liječenih montelukastom postigao sličan klinički odgovor, kao i bolesnici liječeni beklometazonom (odnosno, 50% bolesnika liječenih beklometazonom ostvarilo je poboljšanje FEV₁-a za približno 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, a isti odgovor ostvarilo je 42% bolesnika liječenih montelukastom).

U 12-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina montelukast je primijenjen u dozi od 4 mg jedanput na dan. U usporedbi s placebo, poboljšao je pokazatelje kontrole astme bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova za kontrolu astme (inhalacijski kortikosteroidi za primjenu inhalatorom/atomizatorom ili inhalacijski primijenjen natrijev kromoglikat inhalatorom/atomizatorom). Šezdeset posto bolesnika nije uzimalo druge lijekove za kontrolu astme. Montelukast je, u usporedbi s placebo, poboljšao dnevne simptome astme (uključujući kašalj, piskanje, otežano disanje i ograničavanje aktivnosti) i noćne simptome. Također je u usporedbi s placebo smanjio primjenu β-agonista "po potrebi" i akutnu potrebu za uzimanjem kortikosteroida. Broj dana bez astme bio je veći u bolesnika koji su uzimali montelukast nego u onih koji su uzimali placebo. Terapijski se učinak postizao već nakon prve doze.

U 12-mjesečnom placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom astmom i povremenim pogoršanjima, montelukast je primijenjen u dozi od 4 mg, jedanput na dan, značajno smanjio ($p \leq 0,001$) godišnji broj epizoda pogoršanja astme (EE, engl. *exacerbation episodes*) u usporedbi s placebo (1,60 EE u odnosu prema 2,34 EE), [EE definiran kao ≥ 3 uzastopna dana sa simptomima astme zbog kojih je potrebna primjena β-agonista, kortikosteroida (oralno ili inhalacijski) ili hospitalizacija]. Postotak godišnjeg smanjenja EE bio je 31,9% s 95% CI od 16,9; 44,1.

U placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina koji su imali povremenu, ali ne i trajnu astmu, montelukast je bio primjenjivan tijekom 12 mjeseci, u dozi od 4 mg jedanput na dan ili u serijama od 12 dana koje su se uvodile nakon pojave simptoma povremene astme. Između bolesnika koji su uzimali montelukast u dozi od 4 mg ili placebo nije zabilježena značajna razlika u broju epizoda astme koje su kulminirale u napadaj astme (definiran kao razdoblje pogoršanja astme zbog kojeg je potrebno primijeniti hitne medicinske mjere kao što su neplanirani posjet liječniku, odlazak u službu hitne pomoći ili u bolnicu; ili primjena oralnih, intravenskih ili intramuskularnih kortikosteroida).

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast je primijenjen u dozi od 5 mg, jedanput na dan, u usporedbi s placebo, ostvario značajno poboljšanje respiratorne funkcije (FEV₁ 8,7% prema 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEF_R 27,9 l/min prema 17,8 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjio primjenu β-agonista "po potrebi" (-11,7% prema +8,2% u odnosu na početne vrijednosti).

U 12-mjesečnom ispitivanju u kojem je bila uspoređivana djelotvornost montelukasta i inhalacijskog flutikazona na kontrolu astme u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina s blagom trajnom astmom, montelukast nije bio manje djelotvoran u odnosu na flutikazon u povećanju postotka broja dana bez terapije astme (RFD, engl. *asthma rescue-free days*), kao primarnom cilju ispitivanja. Prosječno se tijekom 12 mjeseci liječenja postotak astma RFD povećao sa 61,6 na 84,0 u skupini koja je primjenjivala montelukast i sa 60,9 na 86,7 u skupini koja je primjenjivala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u prosječnom porastu srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata izražena u postocima astma RFD bila je statistički značajna (-2,8 za 95% interval pouzdanosti (CI) od -4,7;-0,9), ali unutar prethodno utvrđenih granica za kliničku neinferiornost. Procjena svih 12 mjeseci je pokazala da su i montelukast i flutikazon poboljšali i kontrolu astme s obzirom na sekundarne varijable ispitivanja:

- FEV₁ se povećao s 1,83 l na 2,09 l u skupini koja je primala montelukast te sa 1,85 l na 2,14 l u skupini koja je primjenjivala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u prosječnom porastu srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata za FEV₁ bila je -0,02 l sa 95% CI od -0,06; 0,02. Prosječno povećanje u odnosu na početne vrijednosti izraženo u % predviđenog FEV₁ bila je 0,6% u skupini koja je primala montelukast i 2,7% u skupini koja je primjenjivala flutikazon. Razlika srednjih vrijednosti dobivena metodom najmanjih kvadrata u odnosu prema početnim vrijednostima izraženo u % predviđenog FEV₁ bila je značajna -2,2% sa 95% CI od -3,6; -0,7.
- Postotak dana s primjenom β-agonista smanjio se sa 38,0 na 15,4 u skupini koja je primjenjivala montelukast te s 38,5 na 12,8 u skupini koja je primala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u srednjim vrijednostima dobivenim metodom najmanjih kvadrata u odnosu prema početnim vrijednostima izraženo u % dana s primjenom β-agonista bila značajna: 2,7 s 95% CI od 0,9; 4,5.
- Postotak bolesnika koji su imali napad astme (napad astme se definira kao razdoblje pogoršanja astme zbog čega je potrebno liječenje oralnim oblicima kortikosteroidima, neplanirani posjet liječniku, odlazak na hitnu pomoć ili hospitalizacija) u skupini koja je primala montelukast bio je 32,2, a 25,6 u skupini koja je primala flutikazon; omjer vjerojatnosti (95% CI) je bio značajan: jednak 1,38 (1,04;1,84).
- Postotak bolesnika koji su uzimali sustavne kortikosteroide (uglavnom oralno) tijekom ispitivanja bio je 17,8% u skupini koja je primala montelukast i 10,5% u skupini koja je primjenjivala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u srednjim vrijednostima dobivena metodom najmanjih kvadrata bila je značajna: 7,3% s 95% CI od 2,9; 11,7.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (najveće smanjenje FEV₁ u skupini koja je primala montelukast bilo je 22,33% prema 32,40% u skupini koja je primala placebo: vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ unutar 5% vrijednosti zabilježenih prije napora bilo je 44,22 min prema 60,64 min). Učinak je bio zadržan tijekom cijelog razdoblja praćenja. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom također je potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (najveće smanjenje FEV₁ bilo je 18,27% prema 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ zabilježenih prije napora bilo je 17,76 min prema 27,98 min). U oba ispitivanja djelotvornost je bila potvrđena na kraju dozirnog intervala s doziranjem jednom dnevno.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na acetilsalicilatnu kiselinu, koji su istodobno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide, liječenjem montelukastom, u usporedbi s placebom, ostvareno je značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV₁ 8,55% prema -1,74% u odnosu prema početnim vrijednostima i smanjilo ukupnu primjenu β-agonista -27,78% prema 2,09% u odnosu prema početnim vrijednostima).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene montelukast se brzo apsorbira. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za filmom obložene tablete od 10 mg u odraslih postiže se 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utječe na oralnu bioraspoloživost i C_{max}. Sigurnost i djelotvornost utvrđeni su u kliničkim ispitivanjima u kojima su filmom obložene tablete od 10 mg bile primijenjene bez obzira na uzimanje hrane.

Srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za tabletu za žvakanje od 5 mg u odraslih postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 73%, a standardnim obrokom se smanjuje na 63%.

Srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za tabletu za žvakanje od 4 mg u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. U usporedbi s odraslima koji uzimaju tabletu od 10 mg, prosječni C_{max} je 66% viši, dok je prosječni C_{min} niži.

Distribucija

Više od 99% montelukasta veže se na proteine plazme. U stanju dinamičke ravnoteže volumen raspodjele iznosi prosječno 8 do 11 litara. Istraživanja na štakorima s radiološki obilježenim montelukastom pokazala su minimalnu raspodjelu kroz krvno-moždanu barijeru. Osim toga, koncentracija radiološki obilježenog lijeka je 24 sata nakon primjene bila minimalna u svim drugim tkivima.

Biotransformacija

Montelukast podliježe opsežnom metabolizmu. U ispitivanjima terapijskih doza lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i u djece koncentracija metabolita u plazmi je ispod granice detekcije.

Citokrom P4502C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. CYP3A4 i 2C9 također mogu doprinosti u manjoj mjeri, iako se za itrakonazol koji je inhibitor CYP3A4 pokazalo da ne mijenja farmakokinetičke varijable montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta na dan. Daljnja *in vitro* ispitivanja na jetrenim mikrosomima u ljudi pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P4503A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita u ostvarivanju terapijskog učinka montelukasta je minimalan.

Eliminacija

Prosječni klirens montelukasta u odraslih, zdravih osoba iznosi 45 ml/min. Nakon primjene oralne doze radiološki obilježenog montelukasta, 86% radioaktivnosti nađe se u fecesu nakon 5 dana, a <0,2% nađe se u urinu. Uzme li se u obzir i procijenjena bioraspodjelivost montelukasta nakon oralne primjene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti gotovo isključivo izlučuju putem žuči.

Posebne skupine bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u onih s blagim do umjerenim zatajivanjem jetre. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju putem žuči pretpostavlja se da nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta u bolesnika s teškim zatajivanjem jetre (Child-Pugh stupanj >9).

Pri primjeni visokih doza montelukasta (20 i 60 puta višim od preporučene doze za odrasle) bilo je zabilježeno smanjenje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj učinak nije bio zabilježen kod primjene preporučene doze od 10 mg jednom dnevno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama uočena su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Znaci toksičnog učinka u životinja bili su povećano slinjenje, želučano-crijevni simptomi, mekana stolica i ionska neravnoteža. Ti znaci su se javljali kod primjene doza koje su bile 17 puta veće od sustavnih koncentracija zabilježenih u kliničkom rasponu doza. U majmuna je došlo do nuspojava kod doza od 150 mg/kg/dan (>232 puta ukupnog unosa nego kod kliničkog doziranja). U ispitivanjima na životinjama, montelukast nije utjecao na plodnost ili reproduktivnu sposobnost kod sustavnog izlaganja koje je premašivalo sustavno izlaganje u kliničkoj primjeni za više od 24 puta. U ispitivanjima fertiliteta ženki štakora uočeno je blago smanjenje tjelesne mase mladunaca kod doze 200 mg/kg/dan (69 puta veća doza od kliničke primjene). U ispitivanjima na kunićima došlo je do učestalije pojave nepotpune osifikacije, u usporedbi s kontrolnim životinjama, kod sustavne primjene 24 puta većih doza u odnosu na kliničke doze. Nisu uočene abnormalnosti kod štakora. Pokazalo se da montelukast prolazi placentnu barijeru te da se izlučuje u mlijeko životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva nakon pojedinačne oralne doze montelukastnatrija u dozama do 5000 mg/kg u miševa i štakora (15 000 mg/m² i 30 000 mg/m² u miševa, odnosno štakora), koja je bila najviša ispitivana

doza. Ta doza je ekvivalentna dozi koja je 25 000 viša od preporučene dnevne doze za odraslog čovjeka (temeljeno na tjelesnoj masi odrasle osobe od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast nema fototoksične učinke u miševa za UVA, UVB ili vidljivi spektar svjetlosti u dozama do 500 mg/kg/dan (približno 200 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija).

Montelukast nije pokazao mutageni niti kancerogeni učinak u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima na glodavcima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
karmelozanatrij, umrežena
aspartam (E951)
aroma trešnje
celuloza, mikrokristalična
niskosupstituirana hidrokispropilceluloza
željezov oksid, crveni (E172)
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

36 mjeseci.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 (2x14) tableta u oPA/Al//PVC//Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BELUPO lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica

H A L M E D
24 - 08 - 2022
ODOBRENO

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-932988122

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

29. studeni 2011./ 30. studenoga 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

24. kolovoza 2022.

<p>H A L M E D 24 - 08 - 2022 ODOBRENO</p>
--