

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Monkasta 4 mg tablete za žvakanje

Monkasta 5 mg tablete za žvakanje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta za žvakanje sadrži 4 mg ili 5 mg montelukasta u obliku montelukastnatrija.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

	4 mg tablete za žvakanje	5 mg tablete za žvakanje
aspartam	1,2 mg	1,5 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Monkasta 4 mg tablete za žvakanje: okrugle, ružičaste boje, mramorirane, s utisnutim brojem 4 na jednoj strani, promjera oko 8 mm.

Monkasta 5 mg tablete za žvakanje: okrugle, ružičaste boje, mramorirane, s utisnutim brojem 5 na jednoj strani, promjera oko 9 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

##### 4 mg tablete za žvakanje

Monkasta je indicirana u liječenju astme kao dodatna terapija u djece u dobi od 2 do 5 godina s blagom do umjereno teškom trajnom astmom koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista „po potrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Monkasta može biti i alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u djece u dobi od 2 do 5 godina s blagom trajnom astmom koja u anamnezi nisu imala nedavne teške napadaje astme koji bi zahtijevali primjenu oralnih kortikosteroida te u bolesnika u kojih nije moguća primjena inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.2.).

Monkasta je također indicirana u profilaksi astme u djece u dobi od 2 godine i starijoj u kojih je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

##### 5 mg tablete za žvakanje

Monkasta je indicirana u liječenju astme kao dodatna terapija u bolesnika s blagom do umjereno teškom trajnom astmom koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida, i u kojih se primjenom kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista „po potrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Monkasta može biti i alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u djece u dobi od 6 do 14 godina s blagom trajnom astmom koja u anamnezi nisu imala nedavne teške napadaje

astme koji bi zahtijevali primjenu oralnih kortikosteroida te u bolesnika u kojih nije moguća primjena inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.2.).

Monkasta je također indicirana u profilaksi astme kod koje je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

## **4.2. Doziranje i način primjene**

### Doziranje

#### 4 mg tablete za žvakanje

Ovaj lijek treba dati djetetu pod nadzorom odrasle osobe.

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina iznosi jednu tabletu za žvakanje od 4 mg dnevno, koju treba uzeti navečer. Ako se uzima u vrijeme obroka, Monkasta se mora uzeti 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka. Prilagodba doze unutar ove dobne skupine nije potrebna.

#### 5 mg tablete za žvakanje

Doziranje u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina iznosi jednu tabletu za žvakanje od 5 mg dnevno, koju treba uzeti navečer. Ako se uzima u vrijeme obroka, Monkasta se mora uzeti 1 sat prije ili 2 sata poslije obroka. Prilagodba doze unutar ove dobne skupine nije potrebna.

#### Opće preporuke

Terapijski učinak Monkaste na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Bolesnike se mora savjetovati da nastave uzimati Monkastu i onda kada se postigne kontrola astme, kao i tijekom razdoblja pogoršanja astme.

Prilagodbe doziranja nisu potrebne u bolesnika s renalnom insuficijencijom ili blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nema razlika u doziranju s obzirom na spol bolesnika.

#### Monkasta kao alternativna opcija liječenja prema niskoj dozi inhalacijskih kortikosteroida za blagu perzistirajuću astmu

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija u bolesnika s umjerenom trajnom astmom. Primjenu montelukasta kao alternativne mogućnosti liječenja niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u djece s blagom trajnom astmom treba uzeti u obzir jedino za bolesnike koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napadaje astme koji bi zahtijevali primjenu oralnih kortikosteroida te u kojih nije moguća primjena inhalacijskih kortikosteroida (vidjeti dio 4.1.). Blaga trajna astma definira se prisustvom simptoma astme više nego jednom tjedno, ali manje nego jednom dnevno, noćnim simptomima više nego dvaput mjesečno, ali manje nego jednom tjedno, te normalnom plućnom funkcijom između epizoda. Ako se zadovoljavajuća kontrola astme ne postigne kod sljedećeg pregleda (obično unutar mjesec dana), mora se razmotriti potreba za dodatnom ili različitom protuupalnom terapijom u skladu s dogovorenim stupnjevitim pristupom u liječenju astme. Potrebno je periodično provjeravati kontrolu simptoma astme u bolesnika.

#### Liječenje Monkastom u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Kada se liječenje Monkastom koristi kao dodatna terapija inhalacijskim kortikosteroidima, inhalacijski kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti Monkastom (vidjeti dio 4.4.).

#### Monkasta 4 mg tablete za žvakanje kao profilaksa astme za bolesnike u dobi od 2 do 5 godina u kojih je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom

Bronhokonstrikcija izazvana naporom može biti predominantna manifestacija trajne astme u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, te može zahtijevati liječenje inhalacijskim kortikosteroidima. Bolesnici se moraju procijeniti nakon 2 do 4 tjedna liječenja montelukastom. Ako nije postignut zadovoljavajući odgovor, treba uzeti u obzir dodatnu ili drugačiju terapiju.

#### Druge dostupne jačine/farmaceutski oblici:

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 5 godina dostupne su tablete za žvakanje od 4 mg.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina dostupne su tablete za žvakanje od 5 mg.  
Za odrasle u dobi od 15 i više godina dostupne su tablete od 10 mg.

#### Pedijatrijska populacija

Monkasta 4 mg tablete za žvakanje ne smiju se davati djeci mlađoj od 2 godine. Sigurnost i djelotvornost Monkaste 4 mg tableta za žvakanje u bolesnika mlađih od 2 godina nisu ustanovljene.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete se prije gutanja moraju prožvakati.

### **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 se mora savjetovati da nikada ne koriste oralni montelukast za liječenje akutnih napadaja astme te da u tu svrhu uvijek imaju na raspolaganju svoj uobičajeni odgovarajući lijek za brzo ublažavanje simptoma. U slučaju pojave akutnog napada, potrebno je koristiti kratko djelujući inhalacijski  $\beta$ -agonist. Bolesnici moraju što je prije moguće zatražiti savjet svog liječnika ako trebaju više inhalacija kratko djelujućih  $\beta$ -agonista nego inače.

Inhalacijski ili peroralni kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi ukazivali na to da doza oralnih kortikosteroida može biti smanjena prilikom istodobne primjene montelukasta.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući montelukast, mogu razviti sistemsku eozinofiliju, u nekim slučajevima s kliničkim obilježjima vaskulitisa koji odgovara Churg-Strausovom sindromu, stanju koje se često liječi sistemskim kortikosteroidima. Ovi su slučajevi ponekad bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s primjenom antagonista leukotrijenskih receptora, 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 aspirinskom astmom koji uzimaju montelukast i dalje trebaju izbjegavati uzimanje aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U odraslih, adolescenata i djece koji su uzimali Monkastu 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 Monkasta u slučaju nastupa takvih događaja.

#### Aspartam

Ovaj lijek sadrži aspartam. Aspartam je izvor fenilalanina. Može naškoditi bolesnicima s fenilketonurijom. Ovaj lijek se mora koristiti s oprezom u bolesnika s fenilketonurijom.

#### 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 s drugim lijekovima koje se obično primjenjuju u profilaksi i kroničnom liječenju astme. U ispitivanjima interakcija lijekova, preporučena klinička doza

montelukasta nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

Površina ispod krivulje (AUC) za montelukast bila je snižena približno 40% u ispitanika s istodobnom primjenom fenobarbitala. Kako se montelukast metabolizira putem CYP 3A4, potreban je oprez, osobito u djece, kada se montelukast primjenjuje istodobno s induktorima CYP 3A4, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast potentan inhibitor CYP 2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, uključujući montelukast i roziglitazon (primjer lijekova koji se primarno metaboliziraju putem CYP 2C8), pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast znatno promijenio metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast supstrat CYP 2C8 te, u manjoj mjeri, 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova, koje je uključivalo montelukast i gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećao sustavnu izloženost montelukasta za 4,4 puta. Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze montelukasta kod istodobne primjene s gemfibrozilom ili drugim potentnim inhibitorima CYP 2C8, no liječnik mora uzeti u obzir mogućnost povećanja nuspojava.

Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s manje snažnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, potentnog inhibitora CYP 3A4, nije dovela do znatnog povećanja sustavne izloženosti montelukasta.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću ili embriofetalni razvoj.

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.

Monkasta se može uzimati tijekom trudnoće jedino ako se procijeni neophodnim.

##### Dojenje

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

Monkasta se može uzimati za vrijeme dojenja jedino ako se procijeni da je prijeko potrebno.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Monkasta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih su osoba prijavljeni omamljenost ili omaglica.

#### **4.8. Nuspojave**

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

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

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

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

Sljedeće nuspojave, povezane s primjenom lijeka, u kliničkim su ispitivanjima bile prijavljene često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) i s većom učestalošću u skupini bolesnika koji su uzimali montelukast nego u skupini bolesnika koji su uzimali 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	abdominalna bol		abdominalna bol
Opći poremećaji i poremećaji na mjestu primjene			žed

Kod produljenog liječenja u kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, do 2 godine u odraslih i do 12 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, sigurnosni profil nije se mijenjao.

Ukupno su 502 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 5 godina bila liječena montelukastom tijekom najmanje 3 mjeseca, 338 tijekom 6 mjeseci ili dulje, te 534 bolesnika tijekom 12 mjeseci ili dulje. Kod produženog liječenja niti u tih bolesnika nije se mijenjao sigurnosni profil.

#### 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.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost*	Nuspojava
Infekcije i infestacije	vrlo često	infekcije gornjih dišnih puteva†
Poremećaji krvi i limfnog sustava	rijetko	povećana sklonost krvarenju
	vrlo rijetko	trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	manje često	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju
	vrlo rijetko	eozinofilna infiltracija jetre
Psihijatrijski poremećaji	manje često	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, insomnija, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor <sup>§</sup> )
	rijetko	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, nekontrolirani mišićni pokreti (tik)
	vrlo rijetko	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost), opsesivno-kompulzivni simptomi, disfemija
Poremećaji živčanog sustava	manje često	omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija,

		napadaji
Srčani poremećaji	rijetko	palpitacije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	manje često	epistaksa
	vrlo rijetko	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)
	vrlo rijetko	plućna eozinofilija
Poremećaji probavnog sustava	često	proljevanje <sup>†</sup> , mučnina <sup>‡</sup> , povraćanje <sup>‡</sup>
	manje često	suha usta, dispepsija
Poremećaji jetre i žuči	često	povišene razine serumskih transaminaza (ALT, AST)
	vrlo rijetko	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i miješano oštećenje jetre)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip <sup>‡</sup>
	manje često	stvaranje modrica, urtikarija, pruritus
	rijetko	angioedem
	vrlo rijetko	nodozni eritem, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgija, mialgija uključujući grčeve u mišićima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	manje često	enureza u djece
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	pireksija <sup>‡</sup>
	manje često	astenija/umor, malaksalost, edem

\* 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

† 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.

‡ Ova nuspojava, prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali montelukast, bila je također zabilježena kao česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.

§ Kategorija prema učestalosti: rijetko

#### 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 prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U ispitivanjima kronične astme, montelukast je primjenjivan u dozama do 200 mg/dan u odraslih bolesnika tijekom 22 tjedna te u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama do 900 mg/dan u bolesnika tijekom približno jednog tjedna bez klinički značajnih nuspojave.

Zabilježeni su slučajevi akutnog predoziranja iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet i kliničkih ispitivanja s montelukastom. Oni uključuju prijave u odraslih i djece s dozom i do 1000 mg (približno 61 mg/kg u djeteta u dobi od 42 mjeseca). Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi odgovarali su sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika i djece. U većini slučajeva predoziranja nije bilo neželjenih reakcija.

#### Simptomi predoziranja

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

#### Zbrinjavanje predoziranja

Nema specifičnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. Nije poznato može li se

montelukast odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antagonisti leukotrienskih receptora, ATK oznaka: R03DC03

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivan spoj koji se s visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT<sub>1</sub> receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast sprječava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim  $LTD_4$  primijenjenim u niskim dozama i od 5 mg. Bronhodilatacija je opažena unutar dva sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom  $\beta$ -agonista (aditivni učinak). Liječenje montelukastom inhibiralo je i ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije nastale zbog provokacije antigenom. U odnosu na placebo montelukast snižava eozinofile u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U zasebnom ispitivanju montelukast je značajno snizio eozinofile u dišnim putovima (prema mjerenju iz sputuma). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 14 godina, montelukast je u usporedbi s placebom snizio eozinofile u perifernoj krvi, istodobno poboljšavajući kliničku kontrolu astme.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima u odraslih, montelukast od 10 mg jednom dnevno u usporedbi s placebom je pokazao značajna poboljšanja jutarnjeg forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi FEV<sub>1</sub> (10,4% nasuprot 2,7% promjene početnog stanja), jutarnjeg vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEFR) (24,5 l/min nasuprot 3,3 l/min promjene početnog stanja), te značajno smanjenje ukupne primjene  $\beta$ -agonista (-26,1% nasuprot -4,6% promjene početnog stanja). Prema ocjeni bolesnika, poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno bolje nego kod placeba.

Ispitivanja u odraslih pokazala su svojstvo montelukasta da dodatno poveća klinički učinak inhalacijskog kortikosteroida (% promjene početnog stanja za inhalirani beklometazon plus montelukast nasuprot beklometazon, odnosno za FEV<sub>1</sub>: 5,43% nasuprot 1,04%; primjena  $\beta$ -agonista: -8,70% nasuprot 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200  $\mu$ g dva puta dnevno uz uređaj s komorom - spacer device), montelukast je pokazao brži inicijalni odgovor, mada je tijekom 12-tjednog ispitivanja beklometazon omogućio veći prosječni učinak liječenja (% promjene početnog stanja za montelukast u usporedbi s beklometazonom, odnosno za FEV<sub>1</sub>: 7,49% nasuprot 13,3%; primjena  $\beta$ -agonista: -28,28% nasuprot -43,89%). Međutim, u usporedbi s beklometazonom, visok postotak bolesnika liječenih montelukastom je postigao slične kliničke odgovore (npr. 50% bolesnika liječenih beklometazonom postiglo je poboljšanje FEV<sub>1</sub> od približno 11% ili više iznad početnog stanja, dok je približno 42% bolesnika liječenih montelukastom postiglo jednak odgovor).

U 12-tjednom, placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, montelukast 4 mg jednom dnevno je poboljšao parametre kontrole astme u usporedbi s placebo neovisno od istodobne kontrolne terapije (inhalacijski/nebulizirani kortikosteroidi ili inhalacijski/nebulizirani natrijev kromoglikat). Šezdeset posto bolesnika nije bilo ni na kakvoj drugoj kontrolnoj terapiji. Montelukast je poboljšao dnevne simptome (uključujući kašalj, piskanje/zviždanje, otežano disanje i ograničenje aktivnosti) i noćne simptome u usporedbi s placebo. Montelukast je također smanjio primjenu  $\beta$ -agonista „po potrebi“ i hitnu primjenu kortikosteroida kod pogoršanja

astme u usporedbi s placebo. Bolesnici koji su primali montelukast su imali više dana bez astme od onih koji su primali placebo. Terapijski učinak je postignut nakon prve doze.

U 12-mjesečnom, placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom astmom i epizodnim egzacerbacijama, montelukast 4 mg jednom dnevno je značajno ( $p \leq 0,001$ ) reducirao godišnju stopu epizoda egzacerbacija astme (EE) u usporedbi s placebo (1,60 EE odnosno 2,34 EE), [EE definiran kao  $\geq 3$  konsektivna dana s dnevnim simptomima koji zahtijevaju primjenu  $\beta$ -agonista, ili kortikosteroida (oralnih ili inhalacijskih) ili hospitalizaciju zbog astme]. Postotak smanjenja godišnje stope EE iznosio je 31,9%, s 95% CI (confidence interval, interval pouzdanosti) od 16,9, 44,1.

U placebo kontroliranim ispitivanjima u pedijatrijskih bolesnika s intermitentnom astmom, ali bez trajne astme, u dobi od 6 mjeseci do 5 godina, liječenje montelukastom primjenjeno je tijekom 12 mjeseci, bilo kao doziranje od 4 mg jednom dnevno ili u seriji od 12 dana s početkom kada je počinjala epizoda intermitentnih simptoma. Nije opažena značajna razlika među bolesnicima koji su dobivali montelukast od 4 mg ili placebo u broju astmatičnih epizoda koje su kulminirale jednim napadom astme, koji je definiran kao astmatična epizoda koja zahtijeva primjenu zdravstvenih mjera kao što su neplanski posjet liječničkoj ordinaciji, hitnoj službi ili bolnici, ili liječenje oralnim, intravenskim ili intramuskularnim kortikosteroidima.

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast 5 mg primijenjen jednom dnevno u usporedbi s placebo je značajno poboljšao respiratornu funkciju ( $FEV_1$  8,71% nasuprot 4,16% promjene početnog stanja; jutarnji PEF 27,9 l/min nasuprot 17,8 l/min promjene početnog stanja), te je smanjio korištenje  $\beta$ -agonista „po potrebi“ (-11,7% nasuprot +8,2% promjene početnog stanja).

U 12-mjesečnom ispitivanju usporedbe učinkovitosti montelukasta s inhalacijskim flutikazonom, s obzirom na kontrolu astme u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina s blagom perzistentnom astmom, montelukast nije bio inferioran flutikazonu u povećanju postotka dana bez primjene sredstava za brzo ublažavanje simptoma astme (engl. *asthma rescue-free days*, RFDs). Tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja, prosječni postotak astma RFD-a se povećao od 61,6 do 84,0 u skupini s montelukastom i od 60,9 do 86,7 u skupini s flutikazonom. Razlika između skupina u LS (engl. *least square*, metoda najmanjih kvadrata) srednjem povećanju postotka astma RFD-a bila je -2,8 s 95% CI od -4,7, -0,9. I montelukast i flutikazon su također poboljšali kontrolu astme obzirom na sekundarne varijable ocjenjivane tijekom 12-mjesečnog razdoblja liječenja:

- $FEV_1$  se povećao od 1,83 L do 2,09 L u skupini s montelukastom i od 1,85 L do 2,14 l u skupini s flutikazonom. Razlika između skupina u LS srednjem povećanju  $FEV_1$  bila je -0,02 L s 95% CI od -0,06, 0,02. Srednje povećanje od početnog stanja u % prediktivnog  $FEV_1$  iznosilo je 0,6% u skupini liječenoj montelukastom, te 2,7% u skupini liječenoj flutikazonom. Razlika u LS srednjim vrijednostima za promjenu od početnog stanja u % prediktivnog  $FEV_1$  bila je -2,2% s 95% CI od -3,6, -0,7.
- Postotak dana s primjenom  $\beta$ -agonista se smanjio s 38,0 na 15,4 u skupini s montelukastom, te s 38,5 na 12,8 u skupini s flutikazonom. Razlika između skupina u LS srednjim vrijednostima za postotak dana s primjenom  $\beta$ -agonista bila je 2,7 s 95% CI od 0,9, 4,5.
- Postotak bolesnika s napadom astme (napad astme se definira kao razdoblje pogoršanja astme koje zahtijeva liječenje oralnim steroidima, izvanredan posjet liječniku, odlazak na hitan prijem, ili hospitalizaciju) bio je 32,2 u skupini s montelukastom i 25,6 u skupini s flutikazonom; omjer izgleda (95% CI) jednak 1,38 (1,04, 1,84).
- Postotak bolesnika sa sustavnom (uglavnom oralnom) primjenom kortikosteroida za vrijeme trajanja ispitivanja bio je 17,8% u skupini s montelukastom i 10,5% u skupini s flutikazonom. Razlika između skupina u LS srednjim vrijednostima iznosila je 7,3% s 95% CI od 2,9; 11,7.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (maksimalni pad  $FEV_1$  22,33% za montelukast nasuprot 32,40% za placebo; vrijeme oporavka do unutar 5% od  $FEV_1$  kod početnog stanja 44,22 min nasuprot 60,64 min). Ovaj učinak je bio konzistentan tijekom čitavog 12-tjednog trajanja ispitivanja. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom također je potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi



od 6 do 14 godina (maksimalni pad FEV<sub>1</sub> 18,27% nasuprot 26,11%; vrijeme oporavka do unutar 5% od FEV<sub>1</sub> kod početnog stanja 17,76 min nasuprot 27,98 min). U oba ispitivanja učinak je prikazan na kraju intervala doziranja jednom dnevno.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin koji su istodobno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide, liječenje montelukastom u usporedbi s placebom rezultiralo je značajnim poboljšanjem kontrole simptoma astme (FEV<sub>1</sub> 8,55% nasuprot -1,74% promjene početnog stanja i smanjenje ukupne primjene β-agonista -27,78% nasuprot 2,09% promjene početnog stanja).

## 5.2. Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) za filmom obložene tablete od 10 mg u odraslih postiže se 3 sata (T<sub>max</sub>) nakon uzimanja lijeka natašte. Srednja bioraspoloživost nakon peroralne primjene iznosi 64%. Na oralnu bioraspoloživost i C<sub>max</sub> ne utječe standardni obrok. Sigurnost i djelotvornost utvrđeni su u kliničkim ispitivanjima u kojima su 10 mg filmom obložene tablete primjenjivane bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>) za tabletu za žvakanje od 5 mg u odraslih postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon peroralne primjene je 73%, a standardnim obrokom smanjuje se na 63%.

Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C<sub>max</sub>) za tabletu za žvakanje od 4 mg u djece u dobi od 2 do 5 godina postiže se za 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. U usporedbi s odraslima koji uzimaju tabletu od 10 mg, prosječni C<sub>max</sub> je 66% viši, a prosječni C<sub>min</sub> niži.

### Distribucija

Montelukast je više od 99% vezan na proteine plazme. U stanju dinamičke ravnoteže volumen raspodjele iznosi prosječno 8 do 11 litara. Ispitivanja na štakorima s radiološki obilježenim montelukastom ukazuju na minimalnu distribuciju kroz krvno-moždanu barijeru. Osim toga, koncentracija radiološki obilježenog lijeka je 24 sata nakon primjene bila minimalna u svim drugim tkivima.

### Biotransformacija

Montelukast se ekstenzivno metabolizira. U ispitivanjima terapijskih doza u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i djece, koncentracija metabolita montelukasta u plazmi je ispod granice detekcije.

Citokrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. Osim toga, CYP 3A4 i 2C9 mogu imati manji doprinos, iako je pokazano da itakonazol, inhibitor CYP 3A4, ne mijenja farmakokinetičke vrijednosti montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta dnevno. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita terapijskom učinku je minimalan.

### Eliminacija

Klirens montelukasta iz plazme u zdravih odraslih iznosi prosječno 45 ml/min. Nakon oralne doze radiološki obilježenog montelukasta, 86% radioaktivnosti pronađeno je u fecesu nakon 5 dana, a <0,2% pronađeno je u urinu. Uzme li se u obzir i procijenjena bioraspoloživost montelukasta nakon oralne primjene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti gotovo isključivo izlučuju putem žuči.

### Karakteristike u bolesnika

Prilagodba doze nije neophodna u starijih bolesnika ili kod blage do umjerene insuficijencije jetre. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena. S obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti eliminiraju putem žuči, pretpostavlja se da nije potrebno prilagođavati dozu u

bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9).

Kod visokih doza montelukasta (20 i 60 puta većih od preporučenih doza za odrasle), opaženo je smanjenje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj učinak nije zabilježen pri preporučenoj dozi od 10 mg jednom dnevno.

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama, opažene su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Znakovi toksičnosti u životinja bili su povećana ekskrecija slina, gastrointestinalni simptomi, proljevasta stolica i ionska neravnoteža. Navedeno se pojavilo pri doziranjima koja su predstavljala >17 puta veću sistemsku izloženost od one zabilježene pri kliničkom doziranju. U majmuna, štetni su se učinci pojavili kod doza od 150 mg/kg/dan (>232 puta veća sistemska izloženost od one prisutne kod kliničke doze). U ispitivanjima na životinjama montelukast nije utjecao na fertilitet ili reproduktivna svojstva pri sistemskoj izloženosti koja je prelazila kliničku sustavnu izloženost za više od 24 puta. U ispitivanju fertiliteta u ženki štakora zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi pri 200 mg/kg/dan (>69 puta veće od kliničke sistemske izloženosti). U ispitivanjima na kunićima, uočena je veća incidencija nepotpune osifikacije u usporedbi s konkurentnim kontrolnim životinjama, pri sistemskoj izloženosti koja je >24 puta veća od kliničke sistemske izloženosti kod kliničke doze. U štakora nisu opažene abnormalnosti. Poznato je da Montelukast prelazi placentalnu barijeru i da se izlučuje u majčinom mlijeku životinja.

Nakon jednokratne oralne primjene montelukastnatrija u miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva pri dozama do 5000 mg/kg (15 000 mg/m<sup>2</sup> odnosno 30 000 mg/m<sup>2</sup> u miševa i štakora), maksimalne ispitivane doze. Ova doza je ekvivalentna dozi 25 000 puta većoj od preporučene dnevne doze u odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odraslog bolesnika od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast nije fototoksičan u miševa u smislu UVA, UVB ili spektra vidljive svjetlosti u dozama do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta veće s obzirom na sistemsku izloženost).

Montelukast nije bio ni mutagen u *in vitro* i *in vivo* testovima, niti tumorogen u glodavaca.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol  
aspartam  
željezov oksid, crveni (E172)  
celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat  
aroma crne trešnje

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

3 godine

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 i 56 tableta za žvakanje, u kutiji.

U prometu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Monkasta 4 mg tablete za žvakanje: HR-H-054532530

Monkasta 5 mg tablete za žvakanje: HR-H-823027772

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 17.09.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11.06.2021.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

11. lipnja 2021.