

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Melarth 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 10 mg montelukasta (u obliku montelukastnatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 122,2 mg laktoze (u obliku laktoza hidrata) u jednoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugla, filmom obložena tableta bež boje, s oznakom "93" na jednoj i oznakom "7426" na drugoj strani tablete, promjera 8,5 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Melarth je indiciran 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 β -agonista „popotrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

U bolesnika s astmom, u kojih je Melarth indiciran za liječenje astme, ovaj lijek također može ublažiti simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

Melarth je također indiciran u profilaksi astme kada je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle bolesnike i adolescente u dobi od 15 godina i starije koji imaju astmu sa sezonskim alergijskim rinitisom je jedna tableta od 10 mg, jedanput na dan, navečer.

Opće preporuke

Terapijski učinak lijeka Melarth na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Melarth se može uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnike treba savjetovati da nastave uzimati Melarth i onda kada se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja astme. Melarth se ne smije uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže istu djelatnu tvar, montelukast.

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u bolesnika s oštećenjem funkcije 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 obzirom na spol bolesnika.

Melarth u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Melarth se može dodati bolesnicima koji već uzimaju lijekove za liječenje astme.

Inhalacijski kortikosteroidi: Melarth se može primjenjivati kao dodatna terapija u bolesnika u kojih se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i kratkodjelujućih β -agonista „po potrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Inhalacijski kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti lijekom Melarth (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Melarth 10 mg filmom obložene tablete se ne smiju primjenjivati u djece mlađe od 15 godina. Sigurnost i djelotvornost Melarth 10 mg filmom obloženih tableta u djece mlađe od 15 godina nisu ustanovljene.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina dostupne su tablete za žvakanje od 5 mg.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci do 5 godina dostupne su granule od 4 mg.

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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 peroralnu terapiju montelukastom nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napadaja astme. Za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove. Kod akutnog napadaja astme moraju se primijeniti kratkodjelujući inhalacijski β -agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih β -agonista, bolesnici moraju što prije potražiti savjet liječnika.

Inhalacijski ili peroralni kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi potvrdili da se doza peroralnih kortikosteroida može sniziti kod istodobne primjene s montelukastom.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući montelukast, mogu razviti sistemsku eozinofiliju, u nekim slučajevima s kliničkim obilježjima vaskulitisa koji odgovara Churg-Straussovom sindromu, stanju koje se često liječi sistemskim kortikosteroidima. Ovi su slučajevi ponekad bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije peroralnim 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, pogoršanja 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 acetilsalicilne kiseline i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U svim dobnim skupinama koje su uzimale montelukast prijavljeni su neuropsihijatrijski događaji kao što su promjene u ponašanju, depresija i suicidalnost (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu biti ozbiljni i ustrajati ako se liječenje ne prekine. Stoga je liječenje montelukastom potrebno prekinuti ako se tijekom liječenja pojave neuropsihijatrijski simptomi. Bolesnicima i/ili njegovateljima potrebno je napomenuti da pripaze na neuropsihijatrijske događaje i uputiti ih da obavijeste svog liječnika ako se pojave te promjene u ponašanju.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Laktoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

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

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Montelukast se može primjenjivati s drugim lijekovima koji se obično primjenjuju za profilaksu i dugotrajno liječenje astme.

U ispitivanjima interakcija lijekova, preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilin, prednizon, prednizolon, peroralni kontraceptivi (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital površina ispod krivulje ovisnosti koncentracije lijeka u krvi o vremenu (AUC) za montelukast bila je smanjena za približno 40 %. Budući da se montelukast metabolizira posredstvom CYP 3A4, 2C8 i 2C9, potreban je oprez, osobito u djece, kod istodobne primjene montelukasta s lijekovima koji induciraju CYP 3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

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

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast supstrat enzima CYP 2C8 i, 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 sistemsku izloženost montelukastu za 4,4 puta. Kada se primjenjuje istodobno s gemfibrozilom ili drugim potentnim inhibitorima CYP 2C8, 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 potentnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itraconazola, potentnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala značajnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja u 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.

Melarth se može uzimati tijekom trudnoće samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

Dojenje

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

Melarth se može uzimati tijekom dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Melarth 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 ispitivan u kliničkim ispitivanjima kako slijedi:

- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 4000 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom u dobi od 15 godina i starijih;
- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 400 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom u dobi od 15 godina i starijih;
- tablete za žvakanje od 5 mg u približno 1750 pedijatrijskih bolesnika s astmom u dobi od 6 do 14 godina.

Sljedeće nuspojave, povezane s primjenom lijeka, u kliničkim su ispitivanjima prijavljene često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) 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 u dobi od 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 tjedana; n=615)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu	

U kliničkim ispitivanjima produljenog liječenja na ograničenom broju bolesnika, u trajanju do 2 godine u odraslih i do 12 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, sigurnosni profil se nije mijenjao.

Tablični prikaz nuspojava

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

Organski sustavi	Nuspojava	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva [†]	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog	povećana sklonost krvarenju	rijetko

sustava	trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju	manje često
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, nesanica, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor [§])	manje često
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, nekontrolirani mišićni pokreti (tik)	rijetko
	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost), opsesivno-kompulzivni simptomi, disfemija	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija, napadaji	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevi [‡] , mučnina [‡] , povraćanje [‡]	često
	suha usta, dispepsija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene razine serumskih transaminaza (ALT, AST)	često
	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i miješano oštećenje jetre)	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip [†] ,	često
	stvaranje modrica, urtikarija, pruritus	manje često
	angioedem	rijetko
	nodozni eritem, multiformni eritem	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgiya, mialgiya 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
*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 prijavljena 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 odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama do 900 mg na dan u trajanju od približno tjedan dana, te nije pokazao klinički značajne neželjene reakcije.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta prijavljeni su slučajevi akutnog predoziranja. Prijave su se odnosile na primijenjene doze i do 1000 mg koje su bile primijenjene u odraslih i djece (približno 61 mg/kg u djeteta u dobi od 42 mjeseca). 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 specifičnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. Nije poznato može li se montelukast uklanjati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) su potentni upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica, uključujući mastocite i eozinofile. Ovi se važni medijatori astme vežu na cisteinil leukotrijenske receptore (CysLT). CysLT receptor tipa 1 (CysLT₁) nađen je u dišnim putevima čovjeka (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage u dišnim putevima), kao i u ostalim proupalnim stanicama (uključujući eozinofile i neke mijeloidne matične stanice). Uočena je povezanost CysLT s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Među učinke posredovane leukotrijenima u astmi ubrajaju se brojni učinci na dišne puteve, uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu propusnost i nakupljanje eozinofila. U alergijskom rinitisu, CysLT se oslobađaju iz nazalne mukoze nakon izlaganja alergenu u ranoj i kasnoj fazi alergijske reakcije i povezani su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da intranazalna provokacija CysLT-ima povećava rezistenciju dišnih puteva u nosu i pojačava nazalnu opstrukciju.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivni spoj koji se s visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT₁ receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast u niskim dozama od 5 mg sprječava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim leukotrijenom (LTD₄). Bronhodilatacija je uočena

unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom β -agonista (aditivni učinak). Montelukast sprječava ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije posredovane antigenom. U usporedbi s placebo, montelukast je smanjio broj eozinofila u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U odvojenom ispitivanju, primjenom montelukasta značajno se smanjio broj eozinofila u dišnim putevima (mjereno u sputumu) i perifernoj krvi, uz kliničko poboljšanje kontrole astme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima u odraslih, montelukast je u dozi od 10 mg jedanput dnevno, u odnosu na placebo, značajno poboljšao jutarnji forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV₁) (10,4 % naspram 2,7 % u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiracijski protok zraka (engl. *peak expiratory flow rate*, PEFr) (24,5 L/min naspram 3,3 L/min u odnosu na početne vrijednosti) i značajno smanjio ukupnu primjenu β -agonista (-26,1 % naspram -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 pokazala su da se klinički učinak montelukasta pribraja onima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni inhalacijskog beklometazona uz montelukast naspram samog beklometazona, redom, za FEV₁: 5,43 % naspram 1,04 %; primjena β -agonista: -8,70 % naspram 2,64 %). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200 μ g dvaput dnevno pomoću inhalatora), montelukast je imao brži početak djelovanja, iako je tijekom ispitivanja u trajanju od 12 tjedana beklometazon postigao veći prosječni terapijski učinak (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni montelukasta naspram beklometazona, redom, za FEV₁: 7,49 % naspram 13,3 %; primjena β -agonista: -28,28 % naspram -43,89 %). Ipak, veliki postotak bolesnika koji su uzimali montelukast postigao je sličan klinički odgovor kao i bolesnici koji su uzimali inhalacijski beklometazon (npr. poboljšanje FEV₁ od približno 11 % ili više je postignuto u 50 % bolesnika koji su uzimali inhalacijski beklometazon, a jednak je odgovor postignut u 42 % bolesnika koji su uzimali montelukast).

Provedeno je kliničko ispitivanje montelukasta na poboljšanje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa u odraslih astmatičnih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom. U tom je ispitivanju primjenom montelukasta u dozi od 10 mg, jedanput dnevno, pokazano statistički značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (engl. *Daily Rhinitis Symptoms Score*), u odnosu na placebo. Dnevni simptomi rinitisa su srednja vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (engl. *Daytime Nasal Symptoms Score*) (srednja vrijednost nazalne kongestije, curenja iz nosa, kihanja i svrbeža nosa) i noćnih nazalnih simptoma (srednja vrijednost nazalne kongestije nakon buđenja, poteškoća pri usnivanju i buđenja noću). Prema procjeni bolesnika i liječnika, ukupni simptomi alergijskog rinitisa bili su značajno poboljšani u odnosu na placebo. Ispitivanje učinkovitosti u liječenju astme nije bio primarni cilj ovog ispitivanja.

U ispitivanju u trajanju od 8 tjedana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, primjenom montelukasta u dozi od 5 mg, jedanput dnevno, postignuto je značajno poboljšanje dišne funkcije (FEV₁: 8,71 % naspram 4,16 % u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEFr: 27,9 L/min naspram 17,8 L/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjenje primjene β -agonista „prema potrebi“ (-11,7 % naspram 8,2 % u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s placebo.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je ispitivanjem u trajanju od 12 tjedana u odraslih (maksimalno smanjenje FEV₁: 22,33 % pri uzimanju montelukasta naspram 32,40 % pri uzimanju placeba; vrijeme do oporavka na vrijednosti FEV₁ unutar 5 % vrijednosti prije napora: 44,22 min naspram 60,64 min). Taj je učinak tijekom 12-tjednog ispitivanja bio konzistentan. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je i kratkotrajnim ispitivanjem u pedijatrijskih bolesnika (maksimalno smanjenje FEV₁: 18,27 % naspram 26,11 %; vrijeme do oporavka na vrijednosti FEV₁ unutar 5 % vrijednosti prije napora: 17,76 min naspram 27,98 min). Učinci u oba ispitivanja potvrđeni su na kraju ispitivanog intervala pri doziranju jedanput dnevno.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin, koji su istodobno primali inhalacijske i/ili peroralne kortikosteroide, pri uzimanju montelukasta postignuto je značajno poboljšanje simptoma astme (FEV₁: 8,55 % naspram -1,74 % u odnosu na početne vrijednosti) i smanjenje ukupne primjene β-agonista (-27,78 % naspram 2,09 % u odnosu na početne vrijednosti), u usporedbi s placebom.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene montelukast se brzo apsorbira. Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) za filmom obložene tablete od 10 mg u odraslih postiže se 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja lijeka natašte. Srednja vrijednost bioraspoloživosti nakon peroralne primjene je 64 %. Standardni obrok ne utječe na peroralnu bioraspoloživost i C_{max}. Sigurnost i djelotvornost dokazane su kliničkim ispitivanjima u kojima su filmom obložene tablete od 10 mg primijenjene neovisno o uzimanju hrane.

Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) 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 uzimanjem uz standardni obrok smanjuje se na 63 %.

Distribucija

Više od 99 % montelukasta veže se na proteine plazme. Volumen distribucije montelukasta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi u prosjeku 8 do 11 litara. Ispitivanja s radiološki obilježenim montelukastom u štakora pokazala su minimalni prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. Uz to, koncentracije radiološki obilježenog lijeka u svim drugim tkivima bile su minimalne 24 sata nakon primjene.

Biotransformacija

Montelukast se opsežno metabolizira. U ispitivanjima terapijskih doza u odraslih i djece, koncentracije metabolita u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su ispod granica detekcije.

Citokrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. CYP 3A4 i 2C9 također mogu doprinosti u manjoj mjeri, iako se za itrakonazol, koji je inhibitor CYP 3A4, pokazalo da ne mijenja farmakokinetičke varijable montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta dnevno.

In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, ili 2D6. Metaboliti minimalno doprinose terapijskom učinku montelukasta.

Eliminacija

Prosječni klirens montelukasta je 45 mL/min u plazmi zdravih odraslih osoba. Nakon primjene peroralne doze radiološki obilježenog montelukasta, 86 % radioaktivnosti našlo se u fecesu nakon 5 dana, a <0,2 % u urinu. Uzme li se u obzir procijenjena bioraspoloživost montelukasta nakon peroralne primjene, zaključuje se da montelukast i njegovi metaboliti se izlučuju gotovo isključivo putem žuči.

Karakteristike u bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u onih s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena. Budući 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 oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj >9).

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti u životinja uočena su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Znakovi toksičnosti u životinja bili su pojačano lučenje sline, gastrointestinalni simptomi, mekana stolica i ionska neravnoteža. Navedeno je zabilježeno pri dozama kod kojih je sistemska izloženost bila >17 puta veća od one pri kliničkom doziranju. U majmuna su se štetni učinci pojavili pri dozama od 150 mg/kg/dan (sistemska izloženost >232 puta veća od one pri kliničkim dozama). U ispitivanjima u životinja, montelukast nije utjecao na plodnost ili reproduktivna svojstva pri sistemskoj izloženosti >24 puta većoj od kliničke sistemske izloženosti. Neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi zabilježeno je u ispitivanjima plodnosti ženki štakora pri dozama od 200 mg/kg/dan (sistemska izloženost >69 puta veća od one kliničke). Ispitivanja u kunića pokazala su veću učestalost nepotpunog okoštavanja u usporedbi s kontrolnom skupinom životinja pri sistemskoj izloženosti >24 puta većoj od one pri kliničkom doziranju. U štakora nisu zamijećene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi kroz placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeko životinja.

U miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva nakon primjene jednokratnih peroralnih doza montelukastnatrija do najviše ispitivane doze od 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² u miševa i 30 000 mg/m² u štakora). Ova doza odgovara dozi koja je 25 000 puta viša od preporučene dnevne doze u odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odrasle osobe od 50 kg).

Pokazalo se da montelukast nema fototoksičnih učinaka u miševa za UVA, UVB ili spektar vidljive svjetlosti primijenjen u dozama do 500 mg/kg/dan (sistemska izloženost >200 puta veća).

Montelukast nije pokazao mutagene ni tumorogene učinke u ispitivanjima *in vitro* i *in vivo* u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

natrijev laurilsulfat
laktoza hidrat
hidroksipropilceluloza
škrob, preželatinirani
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Opadry 20A23676 Yellow:

hidroksipropilceluloza
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u blisteru (OPA/Al/PVC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-570729382

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 31. svibnja 2011.
Datum posljednje obnove: 21. studenoga 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. veljače 2024.