

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Melarth 4 mg granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica granula sadrži 4 mg montelukasta (u obliku montelukastnatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Bijele do gotovo bijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Melarth je indiciran u liječenju astme, kao dodatna terapija u bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 godina s blagom do umjereno teškom trajnom astmom koja nije dobro kontrolirana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i u kojih se primjenom kratkodjelujućih β -agonista „po potrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Melarth može biti i alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom trajnom astmom koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napadaje astme zbog kojih je trebalo uzimati peroralne kortikosteroide i u bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidjeti dio 4.2.).

Melarth je također indiciran u profilaksi astme u dobi od 2 godine i starijih u kojih je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Djeca trebaju uzimati lijek uz nadzor odraslih osoba.

Preporučena doza za pedijatrijsku populaciju u dobi od 6 mjeseci do 5 godina je jedna vrećica granula od 4 mg jedanput na dan, navečer.

Nije potrebno prilagođavanje doze unutar ove dobne skupine.

Podaci iz kliničkih ispitivanja djelotvornosti lijeka u pedijatrijskih bolesnika s trajnom astmom u dobi od 6 mjeseci do 2 godine su ograničeni. Odgovor bolesnika na montelukast treba procijeniti nakon 2 do 4 tjedna liječenja. U slučaju da odgovor izostane liječenje treba prekinuti. Ne preporučuje se primjena Melarth 4 mg granula u djece mlađe od 6 mjeseci.

Primjena Melarth granula

Melarth granule mogu se primijeniti izravno u usta ili pomiješane s punom žlicom mekane hrane (primjerice, kašicom od jabuka, sladoledom, mrkvom i rižom) koja treba biti hladna ili sobne

temperature. Nakon otvaranja vrećice, cijela doza granula treba se odmah primijeniti (unutar 15 minuta). Ako se pomiješaju s hranom, ne smiju se spremati za kasniju uporabu. Melarth granule nisu namijenjene za otapanje u tekućini. Međutim, tekućina se može uzeti nakon što se granule progutaju. Melarth granule mogu se uzimati bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Opće preporuke

Terapijski učinak lijeka Melarth na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Bolesnike treba savjetovati da nastave uzimati Melarth i onda kada se postigne kontrola astme, kao i u razdobljima pogoršanja astme.

Nije potrebno prilagođavanje doze 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 razlike u doziranju s obzirom na spol bolesnika.

Melarth kao alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida za liječenje blage trajne astme

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija u bolesnika s umjerenom trajnom astmom. Primjenu montelukasta kao alternativnog liječenja niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u djece u dobi od 2 do 5 godina s blagom trajnom astmom treba razmotriti samo u onih koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napadaje astme zbog kojih su morali uzimati peroralne kortikosteroide i u bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidjeti dio 4.1.). Blaga trajna astma se definira kao astma čiji se simptomi javljaju češće od jedanput tjedno, ali rjeđe od jedanput dnevno, noćni simptomi češće od dvaput mjesečno, ali rjeđe od jedanput tjedno, uz normalnu funkciju pluća između epizoda astme. Ako nije postignuta odgovarajuća kontrola astme u nastavku liječenja (obično unutar mjesec dana), treba se razmotriti terapija dodatnim ili drugačijim protuupalnim lijekovima u skladu s dogovorenim stupnjevitim pristupom u liječenju astme. Potrebno je periodično provjeravati kontrolu simptoma astme u bolesnika .

Melarth u profilaksi astme u bolesnika u dobi od 2 do 5 godina u kojoj je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom

U bolesnika 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 montelukast treba procijeniti nakon 2 do 4 tjedna liječenja. Ako se ne postigne zadovoljavajući odgovor, treba razmotriti uvođenje dodatne ili druge terapije.

Melarth u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Kada se Melarth primjenjuje kao dodatna terapija inhalacijskim kortikosteroidima, inhalacijski kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti lijekom Melarth (vidjeti dio 4.4.).

Za odrasle i adolescente u dobi od 15 godina i starije dostupne su filmom obložene tablete od 10 mg.

Pedijatrijska populacija

Melarth 4 mg granule se ne smiju primjenjivati u djece mlađe od 6 mjeseci. Sigurnost i djelotvornost Melarth 4 mg granula u djece mlađe od 6 mjeseci nisu ustanovljene.

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

Dijagnozu trajne astme u vrlo male djece (u dobi od 6 mjeseci do 2 godine) treba odrediti pedijatar ili pulmolog.

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 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 se liječe antiastmaticima, 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, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatije. Bolesnike u kojih se pojave opisani simptomi potrebno je zbrinuti i ponovno procijeniti način njihova 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

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, 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 u profilaksi i dugotrajnom liječenju 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 dobiveni kliničkim ispitivanjima 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 značajne interakcije s manje potentnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, potentnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala značajnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja u životinja 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 na 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 u bolesnika s trajnom astmom kako slijedi:

- filmom obložene tablete od 10 mg u približno 4000 odraslih i adolescentnih 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;
- granule od 4 mg u 175 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 2 godine.

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

- granule i tablete za žvakanje od 4 mg u 1038 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 5 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)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 2 do 5 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana; n=461) (jedno ispitivanje u trajanju od 48 tjedana; n=278)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 mjeseci do 2 godine (jedno ispitivanje u trajanju od 6 tjedana; n=175)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja		hiperkinezija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja				astma
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu		bolovi u abdomenu	proljev
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				ekcematozni dermatitis, osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			žeđ	

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 nije se mijenjao.

Ukupno su 502 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 5 godina liječena montelukastom tijekom najmanje 3 mjeseca, 338 bolesnika tijekom 6 mjeseci ili dulje, te 534 bolesnika tijekom 12 mjeseci ili dulje. Sigurnosni profil se nije mijenjao ni u ovih bolesnika tijekom produljenog liječenja.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 2 godine sigurnosni profil se nije mijenjao i do 3 mjeseca liječenja.

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 sustava	povećana sklonost krvarenju	rijetko
	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 sredoprja	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje [‡] , 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, multififormni 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 prijave nuspojava: **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 doze 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 prijavljivane 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 (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) 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) koji se nalaze u dišnim putevima čovjeka i uzrokuju reakcije dišnih puteva uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu propusnost i nakupljanje eozinofila.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivan spoj koji se s visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT₁ receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast sprječava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim leukotrijenom (LTD₄) u niskim dozama od 5 mg. 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 placebom, 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). . U odraslih i u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 14 godina montelukast je, u odnosu na placebo, snizio eozinofile u 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 μg 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).

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 placebom.

U ispitivanju u trajanju od 12 mjeseci u kojemu 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 (engl. *asthma rescue-free days*, RFD), primarnom cilju ispitivanja. Prosječno se tijekom 12 mjeseci liječenja postotak astma RFD povećao sa 61,6 na 84,0 u skupini koja je uzimala montelukast i sa 60,9 na 86,7 u skupini koja je uzimala 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 sa 95 % intervalom pouzdanosti (CI) od -4,7; -0,9), ali zbog toga jer je bila unutar prethodno utvrđenih granica nije bila klinički inferiorna.

Procjena svih 12 mjeseci pokazala je da su i montelukast i flutikazon poboljšali kontrolu astme obzirom na sekundarne varijable ispitivanja:

FEV₁ povećao se sa 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 primala 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. Srednja vrijednost povećanja 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 primala flutikazon. Razlika srednjih vrijednosti dobivenih 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 primala montelukast te sa 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 je značajna: 2,7 sa 95 % CI od 0,9; 4,5.

Postotak bolesnika koji su imali napadaj astme (napadaj astme definira se kao razdoblje pogoršanja astme zbog čega je potrebno liječenje peroralnim kortikosteroidima, neplanirani posjet liječniku, odlazak u službu hitne pomoći 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 sistemske kortikosteroide (uglavnom peroralno) tijekom ispitivanja bio je 17,8 % u skupini koja je primala montelukast i 10,5 % u skupini koja je primala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u srednjim vrijednostima dobivenim metodom najmanjih kvadrata bila je značajna: 7,3 % sa 95 % CI od 2,9; 11,7.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina, montelukast primijenjen u dozi od 4 mg jedanput dnevno poboljšao je parametre kontrole astme, u odnosu na placebo, bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova za kontrolu astme (inhalacijski kortikosteroidi ili inhalacijski natrijev kromoglikat). 60 % bolesnika nije uzimalo druge lijekove za kontrolu astme. Montelukast je, u odnosu na placebo, poboljšao dnevne (kašalj, piskanje u plućima, teškoće pri disanju i ograničena aktivnost) i noćne simptome astme. Montelukast je također smanjio primjenu β-agonista „prema potrebi“ te akutnu potrebu za uzimanjem kortikosteroida, u odnosu na placebo. U bolesnika koji su uzimali montelukast zabilježen je veći broj dana bez astme nego u onih koji su uzimali placebo. Terapijski učinak postignut je nakon prve doze.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom astmom i povremenim epizodama pogoršanja (egzacerbacija), montelukast primijenjen u dozi od 4 mg jedanput dnevno značajno je smanjio ($p \leq 0,001$), u odnosu na placebo, godišnje epizode egzacerbacije astme (EE) (1,60 EE naspram 2,34 EE, pojedinačno). Epizoda egzacerbacije (EE) astme definira se kao ≥ 3 uzastopna dana sa simptomima astme koji zahtijevaju primjenu β-agonista ili kortikosteroida (peroralnih ili inhalacijskih), ili hospitalizaciju. Postotak godišnjeg smanjenja EE bio je 31,9 sa 95 % CI od 16,9; 44,1.

U placebom 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 dnevno 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, odnosno 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 peroralnih, intravenskih ili intramuskularnih kortikosteroida).

Djelotvornost montelukasta u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 2 godine potvrđena je ekstrapolacijom podataka dobivenih ispitivanjem djelotvornosti u bolesnika s astmom u dobi od 2 godine i starijih, a temelji se na sličnosti u farmakokinetici, predviđanjima daljnjeg razvoja bolesti, patofiziologiji bolesti i sličnom učinku lijekova u ovoj populaciji.

Značajno smanjenje bronhokonstrukcije 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 bronhokonstrukcije izazvane naporom potvrđeno je i kratkotrajnim ispitivanjem u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (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 postiže se 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja lijeka natašte. Srednja vrijednost biorasploživosti nakon peroralne primjene je 64 %. Standardni obrok ne utječe na peroralnu biorasploživost 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 biorasploživost nakon peroralne primjene je 73 %, a uzimanjem uz standardni obrok smanjuje se na 63 %.

Srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) za tabletu za žvakanje od 4 mg u djece u dobi od 2 do 5 godina postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. U usporedbi s odraslim osobama koje uzimaju filmom obložene tablete od 10 mg, srednja vrijednost C_{max} je 66 % veća, a srednja vrijednost C_{min} niža.

Farmaceutski oblik granule u dozi od 4 mg je bioekvivalentan tabletama za žvakanje u dozi od 4 mg nakon primjene u odraslih osoba natašte. U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 2 godine, srednja vrijednost vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) postiže se 2 sata nakon primjene granula u dozi od 4 mg. C_{max} je gotovo dvostruko veći nego u odraslih osoba koje uzimaju filmom obložene tablete od 10 mg. Uzimanje granula s kašicom od jabuka ili standardnim obrokom s visokim udjelom masti, nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku montelukasta, što je potvrđeno praćenjem AUC (1225,7 naspram 1223,1 ng h/mL, s kašicom od jabuka i bez nje, te 1191,8 naspram 1148,5 ng h/mL, sa standardnim obrokom s visokim udjelom masti i bez njega, pojedinačno).

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 doprinositi 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 bioraspodjeljivost 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 slina, 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 5000 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

manitol
hidrosipropilceluloza
natrijev laurilsulfat
magnezijev stearat

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

28 višeslojnih vrećica sa po 500 mg granula.

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-264846897

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12.7.2011.
Datum posljednje obnove: 21.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. veljače 2023.