

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Melarth 5 mg tablete za žvakanje

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 5 mg montelukasta (u obliku montelukastnatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži 0,5 mg aspartama (E951) u jednoj tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Ružičasta, četvrtasto oblikovana tableta s oznakom "93" na jednoj i oznakom "7425" na drugoj strani tablete, veličine 8 mm x 8 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 „po potrebi“ ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Melarth može biti i alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u bolesnika 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 kada je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina je jedna tableta za žvakanje od 5 mg, primijenjena jedanput dnevno, navečer. Ako se Melarth uzima u vrijeme obroka, treba ga uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka. Nije potrebno prilagođavanje doze unutar ove dobne skupine.

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 vrijeme 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 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 definira se kao pojava simptoma astme češće od jedanput tjedno, ali rjeđe od jedanput dnevno, pojava noćnih simptoma češće od dvaput mjesečno, ali rjeđe od jedanput tjedno, uz normalnu funkciju pluća između epizoda astme. Ako se praćenjem (obično unutar mjesec dana) ocijeni da nije postignuta odgovarajuća kontrola astme, potrebno je razmotriti dodatnu ili drugačiju terapiju protuupalnim lijekovima u skladu s dogovorenim stupnjevitim pristupom u liječenju astme. Potrebno je periodično provjeravati kontrolu simptoma astme u bolesnika.

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 5 mg tablete za žvakanje se ne smiju primjenjivati u djece mlađe od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost Melarth 5 mg tableta za žvakanje u djece mlađe od 6 godina nisu ustanovljene.

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

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

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 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 ako se istodobno uzima montelukast.

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 liječenja 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 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

Aspartam

Ovaj lijek sadrži aspartam, izvor fenilalanina. Može biti štetan za osobe koje boluju od fenilketonurije.

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 u profilaksi i dugotrajnom liječenju astme.

U ispitivanjima interakcija lijekova preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajnog učinka 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 itrakonazola, 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 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.

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 nije se 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 sustav	Nuspojava	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva [†]	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	povećana sklonost krvarenju	rijetko
	trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju)	manje često
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
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/hiposteziya, napadaji	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
	proljevanje [‡] , mučnina [‡] , povraćanje [‡]	često
Poremećaji jetre i žuči	suha usta, dispepsija	manje često
	povišene razine serumskih transaminaza (ALT, AST)	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i miješano oštećenje jetre)	vrlo rijetko
	osip [‡] ,	često
	stvaranje modrica, urtikarija, pruritus	manje često
	angioedem	rijetko

	nodozni eritem, multiformni eritem	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija uključujući grčeve u mišićima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	enureza u djece	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija [‡]	često
	astenija/umor, malaksalost, edem	manje često
*Kategorija učestalosti: definirana je za svaku nuspojavu prema učestalosti prijava 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 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 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 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) koji se nalaze dišnim putevima čovjeka i uzrokuju reakcije dišnih puteva uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu propusnost i nakupljanje eozinofila.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivni 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 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).

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 placebo.

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 sa 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 sa 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 dobivena metodom najmanjih kvadrata bila je značajna: 7,3 % sa 95 % CI od 2,9; 11,7.

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 utvrđeni su u 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 koncentracija 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 bioraspodivnost 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

manitol
natrijev laurilsulfat
hidroksipropilceluloza
željezov oksid, crveni (E172)
aroma trešnje
aspartam (E951)
natrijev škroboglikolat, vrste A
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 tableta za žvakanje 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-871454299

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10.11.2011.

Datum posljednje obnove: 21.11.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. veljače 2024.