

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Montelux 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: aspartam (E951).
Jedna filmom obložena tableta sadrži 1,5 mg aspartama.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, bež boje, promjera 8,1 mm i debljine 4,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Montelux 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. U bolesnika s astmom, u kojih je Montelux indiciran za liječenje astme, Montelux može ublažiti i simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Opće preporuke

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

Montelux se može uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnike treba savjetovati da nastave uzimati Montelux čak i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja astme.

Montelux 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 insuficijencijom 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.

Montelux u usporedbi s drugim lijekovima za liječenje astme

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

Inhalacijski kortikosteroidi: Monteluk se može uzimati 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 ne smiju se naglo zamijeniti lijekom Monteluk (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Monteluk 10 mg filmom obložene tablete ne smiju se davati djeci ni adolescentima mlađima od 15 godina. Sigurnost i djelotvornost Monteluk 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 drugog proizvođača.

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

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

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 oralni kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi potvrdili da se doza oralnih 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 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 acetilsalicilatne 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 učinkomAspartam

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg aspartama u jednoj filmom obloženoj tableti. Aspartam je izvor fenilalanina i može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj filmom obloženoj tableti, tj. 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: teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptiva (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) montelukasta smanjila se za oko 40% u ispitanika koji su istodobno s montelukastom uzimali fenobarbital. Budući da se montelukast metabolizira putem CYP 3A4, 2C8 i 2C9, nužan je oprez, osobito u djece, u slučajevima kada se montelukast daje istodobno s induktorima CYP 3A4, 2C8 i 2C9, npr. s fenitoinom, fenobarbitalom ili rifampicinom.

In vitro ispitivanja pokazala su da je montelukast snažan inhibitor CYP 2C8. No podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, uključujući montelukast i roziglitazon (lijek reprezentativan za lijekove 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* su pokazala 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 sistemsku izloženost montelukastu za 4,4 puta. Nije potrebno rutinski prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta kad se primjenjuje istodobno s gemfibrozilom ili drugim snažnim inhibitorima CYP 2C8, ali liječnik treba imati na umu mogućnost povećanja broja nuspojava.

Na temelju podataka iz *in vitro* ispitivanja, ne očekuju se klinički značajne interakcije s manje snažnim inhibitorima CYP 2C8 (poput trimetoprima). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, snažnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala značajnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

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

Dojenje

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

Montelux 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

Montelukast ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, u nekih osoba prijavljeni su 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 15 godina i stariji (2 ispitivanja, trajanje 12 tjedana, n=795)	Pedijatrijski bolesnici 6 do 14 godina (1 ispitivanje, trajanje 8 tjedna, n=201) (2 ispitivanja, trajanje 56 tjedana, n=615)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu	

U kliničkim ispitivanjima produljenog liječenja na ograničenom broju 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.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene nakon stavljanja montelukasta u promet klasificirane su prema organskim sustavima, i dalje u tekstu su navedene prema učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Učestalost je procijenjena na temelju odgovarajućih kliničkih ispitivanja.

Organski sustav	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, nesanica, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor [#])
	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.), plućna eozinofilija
Poremećaji probavnog sustava	često	proljev**, mučnina**, povraćanje**
	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**
	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**
	manje često	astenija/umor, malaksalost, edem

* 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 se koristio u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg/dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama do 900 mg/dan tijekom približno tjedan dana, bez klinički značajnih neželjenih reakcija.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta prijavljeni su slučajevi akutnog predoziranja montelukastom. Prijave su se odnosile na doze i do 1000 mg koje su bile primijenjene u odraslih i djece (oko 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 prijavljene neželjene reakcije bile su u skladu sa sigurnosnim profilom montelukasta i 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 odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) snažni su upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica, uključujući mastocite i eozinofile. Ovi se važni medijatori astme vežu na cisteinil leukotrijenske receptore (CysLT). Receptor CysLT tipa 1 (CysLT₁) nađen je u dišnim putovima čovjeka (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage u dišnim putovima) kao i u drugim proupalnim stanicama (uključujući eozinofile i neke mijeloidne matične stanice). Uočena je korelacija CysLT-a s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Kada je riječ o astmi, među učinke posredovane leukotrijenima ubrajaju se brojni učinci na dišne putove, uključujući bronhokonstrikciju, lučenje sluzi, vaskularna propusnost i nakupljanje eozinofila. Kada je riječ o alergijskom rinitisu, CysLT-i se oslobađaju iz sluznice nosa, nakon izlaganja alergenu, u ranoj i u kasnoj fazi alergijske reakcije i povezani su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da intranazalna provokacija CysLT-ima povećava otpor prolasku zraka kroz nos i pojačava nazalnu opstrukciju.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno aktivni spoj koji se visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT₁ receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast inhibira bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD₄ primijenjenim u niskim dozama i od 5 mg. Bronhodilatacija je prisutna unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom β-agonista (aditivni učinak). Montelukast inhibira antigenom posredovanu bronhokonstrikciju u ranoj i u kasnoj fazi. U usporedbi s placebo, montelukast snižava broj eozinofila u perifernoj krvi odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U odvojenom ispitivanju, primjenom montelukasta značajno se smanjio broj eozinofila u dišnim putovima (mjereno u sputumu) i u perifernoj krvi, uz kliničko poboljšanje kontrole astme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima montelukasta u odraslih, u dozi od 10 mg jedanput na dan postignuto je, u odnosu na placebo, značajno poboljšanje jutarnjeg FEV₁ (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi) (10,4% naspram 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnjeg vršnog ekspiratornog protoka zraka (engl. *peak expiratory flow rate*. PEF_R) (24,5 l/min naspram 3,3 l/min u odnosu na početne vrijednosti) te značajno manja ukupna primjena β-agonista (-26,1% naspram -4,6% u odnosu na početne vrijednosti). Prema ocjeni od strane bolesnika, poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno veće nego pri uzimanju placeba.

Ispitivanja u odraslih pokazuju da se klinički učinci montelukasta pribrajaju onima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni inhalacijskog beklometazona + montelukasta u odnosu na beklometazon sam, redom, za FEV₁: 5,43% naspram 1,04%; za korištenje β-agonista: -8,70% naspram 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200 μg dvaput na dan, pomoću inhalatora), montelukast je imao brži nastup djelovanja, premda je u ispitivanju beklometazonom, u trajanju od 12 tjedana, postignut veći prosječni terapijski učinak (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni montelukasta u odnosu na beklometazon, redom, za FEV₁:

7,49 % naspram 13,3%; za primjenu β -agonista: -28,28 % naspram -43,89 %). No, u velikom postotku bolesnika, koji su uzimali montelukast, postignut je sličan klinički odgovor kao i u bolesnika koji su uzimali inhalacijski beklometazon (npr. poboljšanje FEV₁ od oko 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, postignuto je u 50% bolesnika koji su uzimali inhalacijski beklometazon, a jednak je odgovor postignut i u 42% bolesnika koji su uzimali montelukast).

Učinak montelukasta na poboljšanje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa ispitan je u kliničkom ispitivanju u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom. U tom je ispitivanju primjena montelukasta u dozi od 10 mg, jedanput na dan, u odnosu na placebo pokazala statistički značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (engl. *Daily Rhinitis Symptoms Score*). Dnevni simptomi rinitisa prosječna su vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (engl. *Daytime Nasal Symptoms Score*; srednja vrijednost nazalne kongestije, rinoreja, kihanje i svrbež nosa) i noćnih nazalnih simptoma (engl. *Nighttime Symptoms score*; srednja vrijednost nazalne kongestije nakon buđenja, poteškoće s usnivanjem i buđenje tijekom noći). Ukupni simptomi alergijskog rinitisa, u odnosu na one prilikom primjene placeba, prema procjeni bolesnika i liječnika bili su značajno poboljšani. Ispitivanje djelotvornosti 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, montelukastom (primijenjen u dozi od 5 mg jedanput na dan) postignuto je značajno poboljšanje dišne funkcije (FEV₁: 8,71% naspram 4,16% promjene u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEF: 27,9 l/min naspram 17,8 l/min promjene u odnosu na početne vrijednosti) i smanjenje primjene β -agonista "po potrebi" (-11,7% naspram +8,2% promjene u odnosu na početne vrijednosti) u usporedbi s placebom.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane tjelesnim naporom (EIB, engl. *exercise-induced bronchoconstriction*) dokazano je ispitivanjem u trajanju od 12 tjedana u odraslih (maksimalno smanjenje FEV₁-a: 22,33% pri uzimanju montelukasta naspram 32,40% pri uzimanju placeba; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ unutar 5% vrijednosti FEV₁ zabilježenih prije napora: 44,22 min naspram 60,64 min). Učinak je bio zadržan tijekom cijelog razdoblja praćenja 12-tjednog ispitivanja. Smanjenje EIB-a dokazano je i kratkotrajnim ispitivanjem u pedijatrijskih bolesnika (maksimalno smanjenje FEV₁: 18,27% pri uzimanju montelukasta naspram 26,11% pri uzimanju placeba; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ unutar 5% vrijednosti FEV₁ zabilježenih prije napora: 17,76 min naspram 27,98 min). U oba ispitivanja učinak je bio potvrđen na kraju ispitivanog intervala s doziranjem jedanput na dan.

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

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbira nakon oralne primjene. U odraslih se osoba srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja filmom obložene tablete od 10 mg natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utječe na oralnu bioraspoloživost i C_{max}. Sigurnost i djelotvornost dokazani su kliničkim ispitivanjima u kojima su se filmom obložene tablete od 10 mg uzimale bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Pri uzimanju tableta za žvakanje od 5 mg, C_{max} se u odraslih osoba postiže 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 73%, a uzimanjem uz standardni obrok smanjuje se na 63%.

Distribucija

Više od 99% montelukasta vezuje se na proteine plazme. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi u prosjeku 8-11 litara. Ispitivanja s radiološki obilježenim montelukastom u štakora

pokazuju minimalni prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Uz to, koncentracija radiološki obilježenog lijeka u svim drugim tkivima bila je minimalna 24 sata nakon primjene.

Biotransformacija

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

CYP 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. Enzimi CYP 3A4 i 2C9 mogu imati dodatni, manji doprinos premda itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nije izmijenio farmakokinetičke varijable montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta dnevno.

In vitro ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira enzime CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, ili 2D6. Doprinos metabolita terapijskom učinku montelukasta je minimalan.

Eliminacija

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

Karakteristike u bolesnika

Starijim bolesnicima, kao ni onima s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre, dozu ne treba prilagođavati.

Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena. Budući da se montelukast i njegovi metaboliti eliminiraju putem žuči, pretpostavlja se da bolesnicima s oštećenjem funkcije bubrega dozu ne treba prilagođavati.

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

Pri primjeni visokih doza montelukasta (20 i 60 puta viših od onih preporučenih za odrasle osobe) uočeno je sniženje koncentracije teofilina u plazmi. Taj učinak nije uočen kod primjene preporučene doze od 10 mg, jedanput na dan.

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. Pokazatelji toksičnosti u životinja bili su pojačano lučenje sline, simptomi probavnog sustava, meka stolica i ionska neravnoteža. To je uočeno pri dozama kod kojih je sistemska izloženost bila >17 puta veća od one pri kliničkom doziranju. U majmuna su se štetni učinci javili pri dozama od 150 mg/kg/dan (sistemska izloženost >232 puta veća od one pri kliničkim dozama). Kod ispitivanja u životinja, montelukast nije utjecao na plodnost ni na reproduktivnu sposobnost pri sistemskim koncentracijama koje su bile >24 puta veće od kliničke sistemske izloženosti. U ispitivanjima fertiliteta na ženkama štakora pri dozi od 200 mg/kg/dan (sistemska izloženost >69 puta veća od one kliničke), zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi. 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 nikakve abnormalnosti. Pokazalo se da montelukast prolazi kroz placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeko životinja.

U miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva nakon primjene jednokratnih oralnih doza montelukastnatrija do najviše ispitivane doze od 5000 mg/kg (15 000 mg/m² u miševa i 30 000 mg/m² u štakora). Ta je doza 25 000 puta viša od preporučene dnevne doze u odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odrasle osobe od 50 kg).

Pokazalo se da montelukast nije fototoksičan u miševa u uvjetima UVA, UVB i svjetla u vidljivom dijelu spektra primijenjen u dozama do 500 mg/kg/dan (sistemska izloženost približno >200 puta veća od kliničke sistemske izloženosti).

Montelukast nije imao mutagene ni tumorogene učinke u *in vitro* i *in vivo* testovima u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

- manitol (E421)
- karmelozanatrij, umrežena
- celuloza, mikrokristalična
- aspartam (E951)
- aroma banane (škrob, modificirani (E1450); propilenglikol (E1520))
- magnezijev stearat
- hidroksipropilceluloza, niskosupstituirana.

Ovojnica:

- željezov oksid, crveni (E172)
- željezov oksid, žuti (E172)
- hipromeloza 3cP
- titanijev dioksid (E171)
- talk
- hidroksipropilceluloza.

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

28 filmom obloženih tableta u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

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

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

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

HR-H-872052096

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 23. ožujka 2013.

Datum obnove odobrenja: 06. lipnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. veljače 2024.