

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Singulair mini 4 mg oralne 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.

Bijela, granulirana, gruba, sipka, homogena čvrsta tvar, bez prisutnih stranih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Singulair 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.

Singulair 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.).

Singulair 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 Singulair mini 4 mg oralnih granula u djece mlađe od 6 mjeseci.

Primjena Singulair granula:

Singulair granule mogu se dati izravno u usta ili pomiješane s punom žlicom mekane hrane (npr. kašicom od jabuka, sladoledom, mrkvom i rižom) koja treba biti hladna ili sobne temperature. Vrećicu treba otvoriti neposredno prije primjene. Nakon otvaranja vrećice, cijela doza Singulair granula treba se odmah primijeniti (unutar 15 minuta). Ako su pomiješane s hranom, Singulair granule ne smiju se spremati za kasniju uporabu. Singulair granule nisu namijenjene za otapanje u tekućini. Tekućina se,

međutim, može uzeti nakon što se granule progutaju. Singulair granule mogu se uzimati bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Opće preporuke

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

Nije potrebno prilagođavanje doze 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 s obzirom na spol bolesnika.

Singulair 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 je trebalo 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 nego jedanput na tjedan, ali rjeđe nego jedanput na dan, pojava noćnih simptoma češće nego dvaput na mjesec, ali rjeđe nego jedanput na tjedan uz normalnu funkciju pluća između epizoda astme. Ako se praćenjem (obično tijekom 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. Periodično treba provjeravati kontrolu simptoma astme u bolesnika.

Singulair 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. U slučaju da zadovoljavajući odgovor nije ostvaren, treba razmotriti uvođenje dodatne ili druge terapije.

Singulair u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Kada se Singulair primjenjuje kao dodatna terapija inhalacijskim kortikosteroidima, inhalacijski kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti lijekom Singulair (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

Singulair mini 4 mg oralne granule ne smiju se davati djeci mlađoj od 6 mjeseci. Sigurnost i djelotvornost Singulair mini 4 mg oralnih 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.

Za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 5 godina kao alternativni farmaceutski oblik dostupne su tablete za žvakanje 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

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 inhalacijskih β -agonista, bolesnici moraju što prije potražiti savjet liječnika.

Inhalacijski ili peroralni kortikosteroidi ne smiju se 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, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatije. Bolesnike u kojih se pojave opisani simptomi potrebno je zbrinuti i ponovno procijeniti način liječenja.

Bolesnici s aspirinskom astmom koji uzimaju montelukast i dalje trebaju izbjegavati uzimanje aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U 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.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po vrećici, 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: teofilin, prednizon, prednizolon, peroralni kontraceptivi (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital površina ispod krivulje (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 CYP2C8 *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 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 sa 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 na životinjama nisu ukazala na štetne učinke na trudnoću ili embriofetalni razvoj.

Dostupni podaci iz objavljenih prospektivnih i retrospektivnih kohortnih ispitivanja primjene montelukasta u trudnica u kojima su se ocjenjivale značajne urođene mane ne ukazuju na rizik povezan s lijekom. Dostupna ispitivanja imaju metodološka ograničenja, uključujući malu veličinu uzorka, retrospektivno prikupljanje podataka u nekim slučajevima i nedosljedne usporedne skupine.

Singulair se može uzimati u vrijeme trudnoće samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

Dojenje

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

Singulair se može uzimati u vrijeme dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Singulair 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 to 5 godina i
- oralne 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:

- oralne 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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i s većom učestalošću u skupini bolesnika koji su uzimali montelukast nego u skupini bolesnika koji su uzimali placebo:

Organski sustav	Odrasli i adolescentni bolesnici 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)	Pedijatrijski bolesnici 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 tjedana; n=615)	Pedijatrijski bolesnici 2 do 5 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 12 tjedana; n=461) (jedno ispitivanje u trajanju od 48 tjedana; n=278)	Pedijatrijski bolesnici 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 sredoprjsja				astma
Poremećaji probavnog sustava	bolovi u abdomenu		bolovi u abdomenu	dijareja
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, 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 primala montelukast tijekom najmanje 3 mjeseca, 338 tijekom 6 mjeseci ili dulje, te 534 bolesnika tijekom 12 mjeseci ili dulje. U produljenju liječenja sigurnosni se profil nije mijenjao ni u ovih bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 mjeseci do 2 godine sigurnosni se profil 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 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

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost*
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, insomnia, 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	dijareja [†] , 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 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 i 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 (oko 61 mg/kg u 42-mjesečnog djeteta). 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 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: R03D C03

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 putovima čovjeka i uzrokuju reakcije dišnih putova uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost 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 sprečava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD_4 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 blokira ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije posredovanu antigenom. U odnosu na placebo montelukast snižava eozinofile u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U jednom drugom ispitivanju montelukast je značajno snizio eozinofile u dišnim putovima (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 na dan, u odnosu na placebo značajno poboljšao jutarnji forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV_1) (10,4% naspram 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiratorni 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 učinak montelukasta dodaje kliničkim učincima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za inhalacijski beklometazon plus montelukast naspram beklometazon, pojedinačno za FEV₁: 5,43% naspram 1,04%; primjena 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, iako je, promatrano tijekom 12 tjedana ispitivanja, u cjelini beklometazon ostvario veći prosječni terapijski učinak (% promjene u odnosu na početne vrijednosti montelukast naspram beklometazon, pojedinačno za FEV₁: 7,49% naspram 13,3%; primjena β-agonista: -28,28% naspram -43,89%). Ipak je veliki postotak bolesnika liječenih montelukastom ostvario sličan klinički odgovor kao i bolesnici koji su primali inhalacijski beklometazon (npr. u 50% bolesnika koji su primali inhalacijski beklometazon poboljšanje FEV₁ je iznosilo oko 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, a isti je odgovor ostvarilo 42% bolesnika koje su primali montelukast).

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast je primijenjen u dozi od 5 mg, jedanput na dan, u odnosu na placebo, ostvario značajno poboljšanje respiratorne funkcije (FEV₁ 8,71% naspram 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEF_R 27,9 l/min naspram 17,8 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjio primjenu β-agonista "po potrebi" (-11,7% naspram +8,2% u odnosu na početne vrijednosti).

U 12-mjesečnom ispitivanju u kojem 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 s 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 i 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 na početne vrijednosti 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 steroidima, neplanirani posjet liječniku, odlazak 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.

U 12-tjednom placebom kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina montelukast je primijenjen u dozi od 4 mg jedanput na dan, u odnosu na placebo, poboljšao pokazatelje kontrole astme bez obzira na istodobnu primjenu drugih lijekova za kontrolu astme (kortikosteroidi za primjenu inhalatorom/atomizatorom ili natrijev kromoglikat za primjenu inhalatorom/atomizatorom). Šezdeset posto bolesnika nije uzimalo druge lijekove za kontrolu astme.

Montelukast je, u odnosu na placebo, poboljšao dnevne simptome astme (uključujući kašalj, piskanje u plućima, otežano disanje i ograničavanje aktivnosti), i noćne simptome. Montelukast je također, u odnosu na placebo, smanjio primjenu β -agonista "po potrebi" i akutnu potrebu za uzimanjem kortikosteroida. Broj dana bez astme bio je veći u bolesnika koji su uzimali montelukast negoli u onih koji su uzimali placebo. Terapijski se učinak postizao već nakon prve doze.

U 12-mjesečnom placebo kontroliranom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 5 godina s blagom astmom i epizodama egzacerbacija astme, montelukast je primijenjen u dozi od 4 mg, jedanput na dan, u odnosu na placebo, značajno smanjio ($p \leq 0,001$) godišnje epizode egzacerbacije astme (EE) (1,60 EE naspram 2,34 EE, pojedinačno), [EE se definira kao ≥ 3 uzastopna dana sa simptomima astme zbog kojih je potrebna primjena β -agonista ili kortikosteroida (peroralnih ili inhalacijskih), ili hospitalizacija]. Postotak godišnjeg smanjenja EE bio je 31,9 sa 95% CI od 16,9; 44,1.

U placebo 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 na dan 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 ili 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, na temelju sličnosti u farmakokinetici, predviđanjima daljnjeg razvoja bolesti, patofiziologije bolesti, te sličnog učinka lijekova u ovoj populaciji.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (najveće smanjenje FEV_1 u skupini koja je primala montelukast bilo je 22,33% naspram 32,40% u skupini koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV_1 unutar 5% vrijednosti FEV_1 zabilježenih prije napora bilo je 44,22 min naspram 60,64 min). Učinak je bio zadržan tijekom cijelog razdoblja praćenja 12-tjednog ispitivanja. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom također je potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (najveće smanjenje FEV_1 bilo je 18,27% naspram 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV_1 unutar 5% vrijednosti FEV_1 zabilježenih prije napora bilo je 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 peroralne kortikosteroide liječenjem montelukastom u odnosu na placebo ostvareno je značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV_1 8,55% naspram -1,74% u odnosu na početne vrijednosti i smanjilo ukupnu primjenu β -agonista -27,78% naspram 2,09% u odnosu na početne vrijednosti).

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 bile primijenjene bez obzira na vrijeme uzimanja 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 standardnim obrokom 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 odraslima koji uzimaju tabletu od 10 mg, srednja vrijednost C_{max} je 66% viša, a srednja vrijednost C_{min} niža.

Farmaceutski oblik oralne 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 doze od 4 mg u obliku oralnih granula. C_{max} je gotovo 2 puta veći nego u odraslih koji uzimaju tabletu od 10 mg. Uzimanje oralnih granula s kašicom od jabuka ili standardnim obrokom s visokim udjelom masti nije imalo klinički značajnog učinka na farmakokinetiku montelukasta, što je utvrđeno mjerenjem AUC-a (1225,7 naspram 1223,1 ng h/ml, sa kašicom od jabuka i bez nje, te 1191,8 naspram 1148,5 ng h/ml, sa standardnom obrokom s visokim udjelom masti i bez njega, pojedinačno).

Distribucija

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

Biotransformacija

Montelukast podliježe opsežnom metabolizmu. U ispitivanjima terapijskih doza lijeka u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i u djece koncentracija metabolita u plazmi je ispod granice 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 na dan. *In vitro* ispitivanja na jetrenim mikrosomima u ljudi pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita u ostvarivanju terapijskog učinka montelukasta je minimalan.

Eliminacija

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

Karakteristike u bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u onih s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Obzirom 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 teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9).

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama zapažena su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Pokazatelji toksičnosti kod životinja bili su povećano lučenje slina, gastrointestinalni simptomi, mekana stolica i ionska neravnoteža. Opisani učinci zabilježeni su kod primjene doza koje su uzrokovale >17 puta veću sistemsku izloženost od one zabilježene pri kliničkom doziranju. Kod majmuna su se štetni učinci pojavili u dozama od

150 mg/kg/dan (>232 puta veća sistemski izloženost od one zabilježene pri kliničkoj dozi). U ispitivanjima na životinjama, montelukast nije imao učinka na fertilitet ili reproduktivna svojstva pri sistemskoj izloženosti koja je bila >24 puta veća od sistemske kliničke izloženosti. U ispitivanjima fertiliteta na ženama štakora u dozama od 200 mg/kg/dan (sistemska izloženost >69 puta veća od kliničke sistemske izloženosti) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi. U ispitivanjima na kunićima, kod sistemske izloženosti koja je bila >24 puta veća od one pri kliničkom doziranju, zabilježena je veća učestalost nepotpune osifikacije u usporedbi s kontrolnom skupinom životinja. Kod štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeko životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva nakon primjene jednokratnih peroralnih doza montelukastnatrija u dozama i do 5000 mg/kg kod miševa i štakora (15 000 mg/m² kod miševa i 30 000 mg/m² kod štakora), koja je bila najviša ispitivana doza. 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).

Utvrđeno je da montelukast primijenjen u dozama do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta temeljeno na sistemskoj izloženosti) nema fototoksičnih učinaka u miševa za UVA, UVB ili spektar vidljive svjetlosti.

Montelukast nije pokazao mutagene ni tumorigene učinke u *in vitro* i *in vivo* testovima na glodavcima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Manitol (E 421)
Hidroksipropilceluloza (E 463)
Magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Pakiranje od 28 polietilen/aluminij/poliester vrećica.

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

Organon Pharma d.o.o.
Slavonska avenija 1c, 10 000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-490892692

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. veljače 2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29. svibnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

03. svibnja 2023.