

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Montelukast PharmaS 5 mg tablete za žvakanje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna tableta za žvakanje sadrži 0,375 mg aspartama (E951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Ružičasta, okrugla tableta za žvakanje s urezom na obje strane.

Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Montelukast 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  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Montelukast se također može koristiti i kao alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u bolesnika s blagom trajnom astmom koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napade astme zbog kojih je trebalo uzimati oralne kortikosteroide, i u bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidjeti dio 4.2).

Montelukast 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, jedanput na dan, navečer. Nije potrebno prilagođavanje doze unutar ove dobne skupine, te nije predviđeno lomljenje tablete po razdjelnom urezu.

##### Opće preporuke

Terapijski učinak montelukasta na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Bolesnicima se mora savjetovati nastavak uzimanja montelukasta i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja simptoma astme.

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika sa zatajenjem 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.

#### Montelukast 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 je trebalo uzimati oralne 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. Potrebno je periodično provjeravati kontrolu simptoma astme u bolesnika.

#### Montelukast u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

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

Montelukast PharmaS 10 mg tablete dostupne su za odrasle i adolescente u dobi od 15 godina i starije.

#### Pedijatrijska populacija

Montelukast PharmaS 5 mg tablete za žvakanje ne smiju se davati djeci mlađoj od 6 godina. Sigurnost i djelotvornost Montelukast PharmaS 5 mg tableta za žvakanje u bolesnika mlađih od 6 godina nisu ustanovljene.

#### Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Tablete se prije gutanja moraju prožvakati. Ako se Montelukast PharmaS uzima u vrijeme obroka, treba ga uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih stvari 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  $\beta$ -agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih  $\beta$ -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 uz istodobnu primjenu montelukasta.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući i 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 treba 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.

Montelukast PharmaS 5 mg tablete za žvakanje sadržavaju aspartam (E951), izvor fenilalanina, koji može biti štetan u osoba s fenilketonurijom.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Montelukast se može primjenjivati u kombinaciji s drugim lijekovima koji se obično primjenjuju za profilaksu i dugotrajno liječenje astme. U ispitivanjima interakcija lijekova, preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajnog učinka na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

U ispitanika koji su istodobno uzimali fenobarbital, površina ispod krivulje koncentracije u plazmi (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, pri istodobnoj primjeni 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 jaki 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 CYP 2C8 i, u manjoj mjeri, CYP 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 snažnim 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 snažnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). 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 embriofetalni razvoj.

Ograničeni podaci dobiveni iz dostupnih registara praćenja trudnoća ne upućuju na uzročnu posljedičnu vezu između primjene montelukasta i malformacija (tj. defekata ekstremiteta) koje su bile rijetko prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet u svijetu.

Montelukast 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 mlijeku (vidjeti dio 5.3). Nije poznato izlučuje li se montelukast/metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Montelukast 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**

Montelukast 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 bio ispitivan u sljedećim kliničkim ispitivanjima:

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

<b>Organski sustav</b>	<b>Odrasli i adolescentni bolesnici u dobi od 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)</b>	<b>Pedijatrijski bolesnici u dobi 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 tjedana; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 tjedana; n=615)</b>
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	glavobolja	glavobolja
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	bol 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 lijeka u promet navedene su u sljedećoj tablici prema klasifikaciji organskih sustava i posebnim izrazima za nuspojave. Učestalost je procijenjena na temelju odgovarajućih kliničkih ispitivanja.

<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost*</b>
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih putova <sup>†</sup>	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	povećana sklonost krvarenju	rijetko
Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju	manje često

	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	neuobičajeni snovi uključujući noćne more, nesanica, somnambulizam, razdražljivost, anksioznost, nemir, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija	manje često
	tremor	rijetko
	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost)	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, omamljenost, parestezija/hiposteziya, napadaji	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	epistaksa	manje često
	Churg-Strausov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje <sup>‡</sup> , mučnina <sup>‡</sup> , povraćanje <sup>‡</sup>	često
	suha usta, dispepsija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti serumskih transaminaza (ALT i AST)	često
	hepatitis (uključujući kolestatsko, hepatocelularno i miješano oštećenje jetre)	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip <sup>‡</sup>	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 i grčeve u mišićima	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija <sup>‡</sup>	često
	astenija/umor, malaksalost, edem	manje često
<p>* Kategorija učestalosti: definirana je za svaku nuspojavu prema učestalosti prijava u bazi podataka kliničkih ispitivanja: vrlo često (<math>\geq 1/10</math>), često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>), manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>), rijetko (<math>\geq 1/10000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>), vrlo rijetko (<math>&lt; 1/10000</math>).</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 zabilježena kao česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>§ kategorija 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

## 4.9 Predoziranje

### Predoziranje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima kronične astme montelukast je primjenjivan u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim studijama u dozama i do 900 mg u trajanju od približno tjedan dana, te nije pokazao klinički značajne nuspojave.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta bili su prijavljeni 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 bol 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: antagonisti leukotrijenskih receptora  
ATK oznaka: R03D C03

### Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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) 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 CysLT<sub>1</sub>-receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast sprječava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim  $LTD_4$  primijenjenim u niskim dozama od 5 mg. Bronhodilatacija je prisutna unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhiodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom  $\beta$ -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).

### Klinička djelotvornost

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% vs. 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiratorni protok zraka (engl. *peak expiratory flow rate*; PEFR) (24,5 l/min nasuprot 3,3 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i značajno smanjio

ukupnu primjenu  $\beta$ -agonista (-26,1% nasuprot -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 nasuprot beklometazon, pojedinačno za FEV<sub>1</sub>: 5,43% nasuprot 1,04%; primjena  $\beta$ -agonista: -8,70% nasuprot 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200  $\mu$ g 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 nasuprot beklometazon, pojedinačno za FEV<sub>1</sub>: 7,49% nasuprot 13,3%; primjena  $\beta$ -agonista: -28,28% nasuprot -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 FEV<sub>1</sub> je iznosilo oko 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, a isti je odgovor ostvarilo 42% bolesnika koji 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 usporedbi s placebom, ostvario značajno poboljšanje respiratorne funkcije (FEV<sub>1</sub> 8,71% nasuprot 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEFr 27,9 l/min nasuprot 17,8 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjio primjenu  $\beta$ -agonista "po potrebi" (-11,7% nasuprot +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 (eng. *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 uz 95% interval 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:

- FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> bila je -0,02 l sa 95% CI od -0,06; 0,02. Prosječno povećanje u odnosu na početne vrijednosti izraženo u % predviđenog FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> bila je značajna: -2,2% s 95% CI od -3,6; -0,7.
- Postotak dana s primjenom  $\beta$ -agonista smanjio se s 38,0 na 15,4 u skupini koja je primala montelukast te s 38,5 na 12,8 u skupini koja je primala flutikazon. Razlika između ispitivanih skupina u srednjim vrijednostima dobivenim metodom najmanjih kvadrata u odnosu prema početnim vrijednostima izraženo u % dana s primjenom  $\beta$ -agonista bila je značajna: 2,7 s 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 oralnim steroidima, neplanirani posjet liječniku, odlazak na hitnu pomoć 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% s 95% CI od 2,9; 11,7.

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom potvrđeno je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> u skupini koja je primala montelukast bilo je 22,33% nasuprot 32,40% u skupini koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> zabilježenih prije napora bilo je 44,22 min nasuprot 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 (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> bilo je 18,27% nasuprot 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> zabilježenih prije napora bilo je 17,76 min nasuprot 27,98 min). U oba ispitivanja djelotvornost je potvrđena na kraju ispitivanog intervala s doziranjem jedanput na dan.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na acetilsalicilatnu kiselinu koji su istodobno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide, liječenje montelukastom u odnosu na placebo, ostvareno je značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV<sub>1</sub> 8,55% nasuprot -1,74% u odnosu prema početnim vrijednostima i smanjilo ukupnu primjenu  $\beta$ -agonista -27,78% nasuprot 2,09% u odnosu prema početnim vrijednostima).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon oralne primjene montelukast se brzo apsorbira. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) za filmom obložene tablete od 10 mg u odraslih postiže se 3 sata (T<sub>max</sub>) nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utječe na oralnu bioraspoloživost i C<sub>max</sub>. Sigurnost i djelotvornost utvrđeni su u kliničkim ispitivanjima u kojima su filmom obložene tablete od 10 mg bile primijenjene bez obzira na vrijeme uzimanje hrane.

Srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) za tabletu za žvakanje od 5 mg u odraslih postiže se 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 73%, a standardnim obrokom smanjuje se na 63%.

### Distribucija

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

### Biotransformacija

Montelukast podliježe opsežnu 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 oralne 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 oralne primjene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti gotovo isključivo izlučuju putem



žuči.

#### Karakteristike bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili u onih s blagim do umjerenim zatajenjem jetre. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. S 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 teškim zatajenjem 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 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, simptomi probavnog sustava, mekana stolica i ionska neravnoteža. Opisani učinci zabilježeni su za doze koje su bile >17 puta više od sistemskih koncentracija zabilježenih u kliničkom rasponu doza. Kod majmuna su se štetni učinci pojavili u dozama od 150 mg/kg/dan (>232 puta od sistemskih kliničkih koncentracija). U ispitivanjima na životinjama montelukast nije imao učinka na fertilitnost ili reproduktivna svojstva pri sistemskim koncentracijama koje su bile >24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija. U ispitivanjima fertilitnosti na štakoricama u dozama od 200 mg/kg/dan (>69 puta od sistemskih kliničkih koncentracija) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine u mladunčadi. U istraživanjima na kunićima kod sistemske koncentracije >24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija bila je zabilježena veća učestalost nepotpune osifikacije. Kod štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeku životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva nakon primjene jednokratnih oralnih doza montelukastnatrija u dozama i do 5000 mg/kg u miševa i štakora (15 000 mg/m<sup>2</sup> u miševa i 30 000 mg/m<sup>2</sup> u 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 i do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta od sistemskih kliničkih koncentracija) nema fototoksične učinke u miševa s obzirom na UVA, UVB ili spektar vidljive svjetlosti.

U testovima na glodavcima *in vitro* i *in vivo* montelukast nije imao mutagene ni tumorogene učinke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalična

Karmelozanatrij, umrežena

Aspartam (E951)

Aroma trešnje

Željezov oksid, crveni (E172)

Magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

28 (2x14) tableta za žvakanje u OPA/Al/PVC//Al blisteru

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PharmaS d.o.o.  
Radnička cesta 47  
10 000 Zagreb

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

HR-H-053113701

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

12.09.2011./26.10.2016.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Listopad, 2016.