

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Monkasta 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

- laktoza: 81,94 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete: boje marelice, okrugle, blago obostrano izbočene, s ukošenim rubovima.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Monkasta je indicirana u liječenju astme kao dodatna terapija u bolesnika s blagom do umjereno teško 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 Monkasta indicirana za liječenje astme, Monkasta također može omogućiti ublažavanje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa.

Monkasta je također indicirana u profilaksi astme kada je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana 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 Monkaste na parametre kontrole astme postiže se unutar jednog dana.

Monkasta se smije uzeti sa hranom ili bez nje.

Bolesnike se mora savjetovati da nastave s uzimanjem Monkaste čak i ako je njihova astma pod nadzorom, kao i tijekom razdoblja pogoršanja astme.

Monkasta se ne smije primjenjivati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže istu djelatnu tvar, montelukast.

Prilagođavanje doze nije potrebno u starijih bolesnika ili u bolesnika s renalnom insuficijencijom ili 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.

Liječenje Monkastom u usporedbi s drugim lijekovima u liječenju astme

Monkasta se može dodati već postojećem planu liječenja bolesnika.

Inhalacijski kortikosteroidi: Monkasta 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 Monkasta (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Monkasta 10 mg filmom obložene tablete ne smiju se davati djeci ni adolescentima mlađima od 15 godina. Sigurnost i djelotvornost montelukasta 10 mg filmom obloženih tableta u bolesnika mlađih od 15 godina nisu ustanovljene.

Druge dostupne jačine/farmaceutski oblici:

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

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

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na montelukast ili neku od pomoćnih tvari navednih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike se mora savjetovati da nikada uzimaju peroralni montelukast za liječenje akutnih napadaja astme te da u tu svrhu uvijek imaju na raspolaganju svoj uobičajeni odgovarajući lijek za brzo ublažavanje simptoma. U slučaju pojave akutnog napada, potrebno je koristiti kratkodjelujući inhalacijski β -agonist. Bolesnici moraju što je prije moguće zatražiti savjet svog liječnika ako trebaju primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih β -agonista.

Inhalacijski ili oralni kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi potvrdili da se doza peroralnih kortikosteroida može sniziti prilikom 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.

Neuropsihijatrijski događaji poput promjena u ponašanju, depresije i suicidalnosti prijavljeni su u svim dobnim skupinama koje su uzimale montelukast (vidjeti dio 4.8.). Simptomi mogu biti ozbiljni i nastaviti se ako se liječenje ne prekine. Stoga liječenje montelukastom treba 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 dođe do ovih promjena u ponašanju.

Laktoza

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Montelukast se može primjenjivati s drugim lijekovima koje se obično primjenjuju u profilaksi i kroničnom liječenju astme. U ispitivanjima interakcija lijekova preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajne učinke na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilin, prednizon, prednizolon, oralni kontraceptivi (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

Površina ispod krivulje (AUC) za montelukast bila je snižena približno 40% u ispitanika s istodobnom primjenom fenobarbitala. Kako se montelukast metabolizira putem CYP 3A4, 2C8 i 2C9 potreban je oprez, osobito u djece, kada se montelukast primjenjuje istodobno s induktorima CYP 3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da je montelukast potentan inhibitor CYP 2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, koje je uključivalo montelukast i rosiglitazon (ispitni supstrat predstavnik lijekova primarno metaboliziranih putem CYP 2C8) pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast znatno promijenio metabolizam lijekova koji se metaboliziraju putem tog enzima (npr. paklitaksel, rosiglitazon, i repaglinid).

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je montelukast supstrat CYP 2C8 te u manjoj mjeri 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lijekova montelukast i gemfibrozil (inhibitor oba CYP 2C8 i 2C9) gemfibrozil je povećao sistemsku izloženost montelukasta za 4,4 puta. Nije potrebno rutinsko prilagođavanje doze montelukasta kod istodobne primjene s gemfibrozilom ili drugim potentnim inhibitorima CYP 2C8, no liječnik mora uzeti u obzir mogućnost povećanja nuspojava.

Na temelju *in vitro* podataka, ne očekuju se klinički značajne interakcije lijekova s manje potentnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istodobna primjena montelukasta i itrakonazola, potentnog inhibitora CYP 3A4, nije dovela do znatnog povećanja 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.

Monkasta se može uzimati tijekom trudnoće jedino ako se to ocijeni neophodnim.

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.

Monkasta se može uzimati za vrijeme dojenja samo ako se to ocijeni neophodnim.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

Organski sustav	Odrasli i adolescentni bolesnici u dobi od 15 i stariji (dvije 12-tjedne studije; n = 795)	Pedijatrijski bolesnici u dobi od 6 do 14 godina (jedna 8-tjedna studija; n=201) (dvije 56-tjedne studije; n=615)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja
Poremećaji probavnog sustava	abdominalna bol	

Kod produženog liječenja u kliničkim ispitivanjima s ograničenim brojem bolesnika, do 2 godine u odraslih te do 12 mjeseci za pedijatrijske bolesnike 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	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	neobičajeni snovi uključujući noćne more, insomnija, 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 sredoprjsja	manje često	epistaksa
	vrlo rijetko	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4.)
	vrlo rijetko	plućna eozinofilija
Poremećaji probavnog sustava	često	proljevanje [†] , 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	angiooedem
	vrlo rijetko	nodozni eritem, multififormni eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	manje često	artralgijska, mialgijska 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

* 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 ($< 1/10\ 000$).

[†]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 zabilježena 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 dozama do 200 mg/dan u odraslih bolesnika tijekom 22 tjedna, te u kratkotrajnim ispitivanjima, do 900 mg/dan u bolesnika tijekom približno jednog tjedna bez klinički značajnih štetnih događaja.

Zabilježeni su slučajevi akutnog predoziranja iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet i kliničkih ispitivanja s montelukastom. Oni uključuju prijave u odraslih i djece s dozom i do 1000 mg (približno 61 mg/kg u djeteta u dobi od 42 mjeseca). Uočeni klinički i laboratorijski nalazi su bili u skladu s sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika i djece. Kod većine prijave predoziranja nisu bile opisane neželjene reakcije.

Simptomi predoziranja

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su u skladu sa sigurnosnim profilom montelukasta, a uključivale su abdominalnu bol, 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: Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antagonisti leukotrienskih receptora, ATK oznaka: R03DC03

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) potentni su upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica uključujući mastocite i eozinofile. Ovi se važni medijatori astme vežu na cisteinil leukotrienske receptore (CysLT). CysLT receptor tipa 1 ($CysLT_1$) nađen je u dišnim putovima čovjeka (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage u dišnim putovima) kao i u ostalim pro-upalnim stanicama (uključujući eozinofile i neke mijeloidne stem stanice). CysLT-i povezuju se s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Među učinke posredovane leukotrijenima u astmi ubrajaju se brojni učinci na dišne putove, uključujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost i nakupljanje eozinofila. U alergijskom rinitisu CysLT-i se, nakon izlaganja alergenu, oslobađaju iz nazalne mukoze i tijekom rane i tijekom kasne faze alergijske reakcije i povezani su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da intranazalna provokacija CysLT-ima povećava rezistenciju dišnih putova u nosu i pojačava nazalnu opstrukciju.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je peroralno djelatan spoj koji se veže visokim afinitetom i selektivnošću na $CysLT_1$ receptor.

U kliničkim ispitivanjima, montelukast inhibira bronhokonstrikciju zbog inhaliranog LTD_4 pri dozama već od 5 mg. Bronhodilatacija je prisutna unutar dva sata nakon oralne primjene. Bronhodilatacijski učinak montelukasta zbraja se s bronhodilatacijskim učinkom β -agonista (aditivni učinak). Liječenje montelukastom inhibiralo je i ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije nastale zbog provokacije antigenom. Montelukast, u usporedbi s placebom, snizio je eozinofile u perifernoj krvi u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U zasebnom ispitivanju, liječenje montelukastom je značajno snizilo eozinofile u dišnim putovima (prema mjerenju iz sputuma) i u perifernoj krvi, istodobno poboljšavajući klinički nadzor astme.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U ispitivanjima u odraslih, montelukast od 10 mg jednom dnevno u usporedbi s placebom je pokazao značajna poboljšanja jutarnjeg forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi FEV_1 (10,4% nasuprot 2,7% promjene početnog stanja), jutarnjeg vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEFR) (24,5 l/min nasuprot 3,3 l/min promjene početnog stanja), te značajno smanjenje ukupne primjene β -agonista (-26,1% nasuprot -4,6% promjene početnog stanja). Prema ocjeni bolesnika, poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno bolje nego kod placeba.

Ispitivanja u odraslih su pokazala svojstvo montelukasta da dodatno poveća klinički učinak inhalacijskog kortikosteroida (% promjene početnog stanja za inhalirani beklometazon plus montelukast nasuprot beklometazon, odnosno za FEV_1 : 5,43% nasuprot 1,04%; primjena β -agonista: -8,70% nasuprot 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200 μ g dva puta dnevno uz uređaj s komorom - *spacer device*), montelukast je pokazao brži inicijalni odgovor, mada je tijekom 12-tjednog ispitivanja beklometazon omogućio veći prosječni učinak liječenja (% promjene početnog stanja za montelukast u usporedbi s beklometazonom, odnosno za FEV_1 : 7,49% nasuprot 13,3%;

primjena β -agonista: -28,28% nasuprot -43,89%). Međutim, u usporedbi s beklometazonom, visok postotak bolesnika liječenih montelukastom je postigao slične kliničke odgovore (npr. 50% bolesnika liječenih beklometazonom postiglo je poboljšanje FEV₁ od približno 11% ili više iznad početnog stanja, dok je približno 42% bolesnika liječenih montelukastom postiglo jednak odgovor).

Kliničko ispitivanje radi evaluacije učinka montelukasta u simptomatskom liječenju sezonskog alergijskog rinitisa provedeno je u odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 i više godina s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom. U tom ispitivanju su montelukast 10 mg tablete primijenjene jednom dnevno pokazale statistički značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (engl. *Daily Rhinitis Symptoms score*), u usporedbi s placebom. Dnevni simptomi rinitisa su prosječna vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (engl. *Daytime Nasal Symptoms score* – srednja vrijednost nazalne kongestije, rinoreje, kihanja, svrbeža u nosu) i noćnih nazalnih simptoma (engl. *Night-time Symptoms score* - srednja vrijednost nazalne kongestije nakon buđenja, poteškoća s usnivanjem, te broja noćnih buđenja). Ukupni simptomi alergijskog rinitisa u odnosu na placebo su prema procjeni bolesnika i liječnika bili značajno poboljšani. Evaluacija djelotvornosti u liječenju astme nije bila primarni cilj ovog ispitivanja.

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast 5 mg primijenjen jednom dnevno u usporedbi s placebom značajno je poboljšao respiratornu funkciju (FEV₁ 8,71% nasuprot 4,16% promjene početnog stanja; jutarnji PEF_R 27,9 l/min nasuprot 17,8 l/min promjene početnog stanja), te je smanjio korištenje β -agonista „po potrebi“ (-11,7% nasuprot +8,2% promjene početnog stanja).

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom (engl. *exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) pokazano je u 12-tjednom ispitivanju u odraslih (maksimalni pad FEV₁ 22,33% za montelukast nasuprot 32,40% za placebo; vrijeme oporavka do unutar 5% od FEV₁ kod početnog stanja 44,22 min nasuprot 60,64 min). Ovaj učinak je bio konzistentan tijekom čitavog 12-tjednog trajanja ispitivanja. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom također je potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (maksimalni pad FEV₁ 18,27% nasuprot 26,11%; vrijeme oporavka do unutar 5% od FEV₁ kod početnog stanja 17,76 min nasuprot 27,98 min). U oba ispitivanja učinak je prikazan na kraju intervala doziranja jednom dnevno.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin koji su istodobno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide, liječenje montelukastom u usporedbi s placebom rezultiralo je značajnim poboljšanjem kontrole astme (FEV₁ 8,55% nasuprot -1,74% promjene početnog stanja i smanjenje ukupne primjene β -agonista -27,78% nasuprot 2,09% promjene početnog stanja).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Kod 10 mg filmom obložene tablete, srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže tri sata (T_{max}) nakon primjene u odraslih natašte. Srednja peroralna bioraspodivnost iznosi 64%. Na oralnu bioraspodivnost i C_{max} ne utječe standardni obrok. Sigurnost i djelotvornost su pokazane u kliničkim ispitivanjima u kojima je filmom obložena tableta od 10 mg primjenjivana bez obzira na vrijeme uzimanja hrane.

Kod tablete za žvakanje od 5 mg, C_{max} se postiže unutar dva sata nakon primjene u odraslih natašte. Srednja oralna bioraspodivnost iznosi 73% i smanjuje se na 63% standardnim obrokom.

Distribucija

Montelukast je više od 99% vezan na proteine plazme. U stanju dinamičke ravnoteže volumen distribucije montelukasta prosječno iznosi 8-11 litara. Ispitivanja na štakorima s radioaktivno označenim montelukastom ukazuju na minimalnu distribuciju kroz krvno-moždanu barijeru. Pored toga, koncentracije radioaktivno označenog materijala 24 sata nakon doziranja bile su minimalne u svim ostalim tkivima.

Biotransformacija

Montelukast se ekstenzivno metabolizira. U ispitivanjima terapijskih doza u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i djece, koncentracija metabolita montelukasta u plazmi je ispod granice detekcije.

Citokrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. Osim toga, CYP 3A4 i 2C9 mogu imati manji doprinos, iako je pokazano da itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, ne mijenja farmakokinetičke vrijednosti montelukasta u zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta dnevno. *In vitro* ispitivanja na humanim jetrenim mikrosomima pokazala su da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita terapijskom učinku je minimalan.

Eliminacija

Klirens montelukasta iz plazme u zdravih odraslih iznosi prosječno 45 ml/min. Nakon oralne doze radioaktivno označenog montelukasta, 86% radioaktivnosti je pronađeno u fecesu nakon 5 dana, a <0,2% pronađeno je 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

Prilagodba doze nije neophodna u starijih bolesnika ili kod blage do umjerene insuficijencije jetre. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrega nisu provedena. S obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti eliminiraju 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 iznos >9).

Pri primjeni visokih doza montelukasta (20 i 60 puta većih od preporučenih doza za odrasle), uočeno je smanjenje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj učinak nije zabilježen pri preporučenoj dozi od 10 mg jednom dnevno.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama, opažene su manja prolazna odstupanja biokemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Znakovi toksičnosti u životinja bili su povećana ekskrecija slin, gastrointestinalni simptomi, proljevasta stolica i ionska neravnoteža. Navedeno se pojavilo pri doziranjima koja su predstavljala >17 puta veću sistemsku izloženost od one zabilježene pri kliničkom doziranju. U majmuna, štetni učinci su se pojavili kod doza od 150 mg/kg/dan (>232 puta veća sistemsku izloženost od one prisutne kod kliničke doze). U ispitivanjima na životinjama, montelukast nije utjecao na fertilitet ili reproduktivna svojstva pri sistemskoj izloženosti koja je prelazila kliničku sustavnu izloženost za više od 24 puta. U ispitivanju fertiliteta u ženki štakora zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine mladunčadi pri 200 mg/kg/dan (>69 puta veće od kliničke sistemske izloženosti). U ispitivanjima na kunićima, uočena je veća incidencija nepotpune osifikacije u usporedbi s konkurentnim kontrolnim životinjama, pri sistemskoj izloženosti koja je >24 puta veća od kliničke sistemske izloženosti kod kliničke doze. U štakora nisu opažene abnormalnosti. Poznato je da Montelukast prelazi placentalnu barijeru i da se izlučuje u majčinom mlijeku životinja.

Nakon jednokratne peroralne primjene montelukastnatrija u miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva pri dozama do 5000 mg/kg (15 000 mg/m² odnosno 30 000 mg/m² u miševa i štakora), maksimalne ispitivane doze. Ova doza je ekvivalentna dozi 25 000 puta većoj od preporučene dnevne doze u odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odraslog bolesnika od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast nije fototoksičan u miševa u smislu UVA, UVB ili spektra vidljive svjetlosti u dozama do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta veće s obzirom na sistemsku izloženost).

Montelukast nije bio ni mutagen u *in vitro* i *in vivo* testovima, niti tumorigen u glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

laktoza hidrat
celuloza, prah
celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat

Film ovojnica:

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 i 56 filmom obloženih tableta, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

HR-H-715082312

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17.09.2008.

Datum posljednje obnove odobrenja: 11.06.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.02.2024.