

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Monalti 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Svaka filmom obložena tableta sadrži 89,30 mg laktoza hidrata. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Monalti tablete su bež boje, okrugle, zaobljene, filmom obložene tablete, dimenzija 8,1 x 3,7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monalti 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 montelukast indiciran za liječenje astme, također može poboljšati simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

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

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

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

Opće preporuke

Terapijski učinak lijeka montelukasta na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednoga dana. Montelukast se može uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka montelukast i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja astme. Monalti se ne smije uzimati istodobno s drugim lijekovima koji sadrže istu djelatnu tvar, montelukast. Nije potrebno prilagođavanje doze u odraslih ili u bolesnika sa zatajenjem bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nema razlika u doziranju obzirom na spol bolesnika.

Liječenje montelukastom u usporedbi s drugim lijekovima za liječenje astme

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

Inhalacijski kortikosteroidi

Montelukast se može uzimati kao dodatna terapija u bolesnika u kojih se primjenom inhaliranih kortikosteroida i kratkodjelujućih β -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Inhalacijski kortikosteroidi ne smiju se naglo zamijeniti lijekom Monalti (vidi dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

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

Doza se može uzeti s hranom ili bez nje.

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 treba podučiti da peroralnu terapiju montelukastom nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napadaja astme. Za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove.

U akutnom napadaju astme moraju se primijeniti kratkodjelujući inhalacijski β -agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih β -agonista, bolesnici trebaju 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 obično, ali ne uvijek, bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Mogućnost da je primjena antagonista leukotrienskih receptora povezana s razvojem Churg-Straussova sindroma ne može se isključiti niti potvrditi. Liječnici moraju biti upozoreni da se u njihovih bolesnika mogu razviti eozinofilija, osip zbog vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, srčanih komplikacija 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 aspirina i drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

U odraslih, djece i adolescenata koji su uzimali Monalti prijavljeni su neuropsihijatrijski događaji (vidjeti dio 4.8). Bolesnici i liječnici trebaju pripaziti na moguću pojavu neuropsihijatrijskih događaja. Bolesnike i/ili njegovatelje treba uputiti da obavijeste svog liječnika ako nastupe takve promjene. Liječnici koji propisuju lijek trebaju pažljivo ocijeniti rizike i koristi nastavka liječenja lijekom Monalti u slučaju nastupa takvih događaja.

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

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 primijenjivati 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 značajne učinke na farmakokinetiku teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

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 jaki inhibitor CYP2C8. Međutim, podaci iz kliničkih ispitivanja interakcija lijekova, uključujući montelukast i rosiglitazon (primjer lijekova koji se primarno metaboliziraju posredstvom CYP2C8), 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 (tj. paklitaksel, rosiglitazon 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 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 u trudnoći ili embrionalnom/fetalnom razvoju.

Ograničeni podaci dobiveni iz registra praćenja trudnoća ne upućuju na uzročno posljedičnu vezu između primjene lijeka montelukast i malformacija (tj. defekti ekstremiteta) koje su bile rijetko prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Montelukast se može uzimati za vrijeme trudnoće samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

Dojenje

Istraživanja 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.

Monalti 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

Monalti 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

Neželjeni učinci koji se mogu javiti tijekom liječenja montelukastom su razvrstani u sljedeće skupine prema učestalosti: 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 ($< 1/10\ 000$). Nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Montelukast je bio ispitivan:

- Filmom obložene tablete 10 mg na približno 4000 odraslih i adolescentnih bolesnika s astmom u dobi od 15 godina i starijih,
- Filmom obložene tablete 10 mg na 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.

Nuspojave povezane s primjenom lijeka prijavljene u vrijeme kliničkih ispitivanja u skupini bolesnika s astmom koji su uzimali montelukast i čija je učestalost (često; $> 1/100$ do $< 1/10$) bila veća od one u skupini bolesnika koji su primali placebo:

Organski sustav	Odrasli i adolescenti 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)
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, profil neškodljivosti 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.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih dišnih puteva [†]	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, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorička hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor [§])	manje često
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja	rijetko
	halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost), disfemija	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija, napadaji	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji dišnog	epistaksa	manje često

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost*
sustava, prsišta i sredoprsta	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4), plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje ‡, 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
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

Predoziranje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima kronične astme, montelukast se primijenjivao bez klinički značajnih nuspojave u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama i do 900 mg u trajanju od približno tjedan dana.

Zabilježene su prijave akutnog predoziranja iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet i kliničkih studija s montelukastom. One uključuju prijave u odraslih i djece s dozom i do 1000 mg (približno 61 mg/kg u djeteta u dobi od 42 mjeseca). Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi odgovarali su profilu neškodljivosti u odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U većine prijave predoziranja nisu bile opisane neželjene reakcije.

Simptomi predoziranja

Najčešće zabilježene neželjene reakcije bile su u skladu sa profilom neškodljivosti montelukasta i 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 puteva; antagonisti leukotrienskih receptora, ATK oznaka: R03D C03

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) su snažni upalni eikozanoidi koji se otpuštaju iz različitih stanica uključujući mastocite i eozinofile. Ovi značajni proastmatski medijatori se vežu na cisteinil leukotrienske (CysLT) receptore. CysLT tip-1 (CysLT₁) receptor se kod čovjeka nalazi u dišnim putovima (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage dišnih putova), te na drugim proupalnim stanicama (uključujući eozinofile i određene mijeloidne matične stanice). CysLT₁ se dovode u vezu s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Kada je riječ o astmi, leukotrienima posredovani učinci uključuju bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost, teaktivaciju eozinofila. U alergijskom rinitisu CysLT se oslobađaju iz nosne sluznice nakon izlaganja alergenu tijekom reakcija kako rane, tako i kasne faze, te se povezuju sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazano je da intranazalna provokacija s CysLT povećava otpor prolasku zraka kroz nos i pojačava nazalnu opstrukciju.

Farmakodinamički učinci

Montelukast je oralno aktivni spoj koji se veže visokim afinitetom i selektivnošću na CysLT₁ receptor. U kliničkim ispitivanjima, montelukast inhibira bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD₄ pri dozama već od 5 mg. Bronhodilatacija je opažena 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, je snizio broj eozinofila u perifernoj krvi i u odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

U drugom ispitivanju, primjenom montelukasta značajno se smanjio broj eozinofila u dišnim putovima (mjereno u ispljuvku) i u perifernoj krvi, uz poboljšanje kliničkog nadzora nad astmom.

Klinička djelotvornost

U ispitivanjima u odraslih, montelukast 10 mg jednom dnevno u usporedbi s placebom je pokazao značajna poboljšanja jutarnjeg (AM) forsiranog ekspiratornog volumena u 1. sekundi (FEV₁) (10,4% nasuprot 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnjeg (AM) vršnog ekspiratornog protoka zraka (engl. *peak expiratory flow rate*, PEFr) (24,5 L/min nasuprot 3,3 L/min u odnosu na početne vrijednosti), te značajno smanjenje ukupne primjene β-agonista (-26,1% nasuprot -4,6% u odnosu na početne vrijednosti). Prema procjeni bolesnika, poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme bilo je značajno veće u odnosu na placebo.

Ispitivanja u odraslih su pokazala da se učinak montelukasta dodaje kliničkim učincima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za inhalacijski beklometazon plus montelukast nasuprot beklometazon, odnosno za FEV₁: 5,43% nasuprot 1,04%; primjena β-agonista: -8,70% nasuprot 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200 μg dvaput na dan pomoću inhalatora) montelukast je pokazao brži nastup djelovanja, iako je tijekom 12-tjedne studije beklometazon omogućio veći prosječni učinak liječenja (% promjene u odnosu na početne vrijednosti montelukast u usporedbi s beklometazonom, odnosno za FEV₁: 7,49% nasuprot 13,3%; primjena β-agonista: -28,28% nasuprot -43,89%).

U usporedbi s beklometazonom, visok postotak bolesnika liječenih montelukastom je postigao slične kliničke odgovore (npr. u 50% bolesnika koji su primali inhalacijski beklometazon postiglo je poboljšanje FEV₁ od približno 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, dok je približno 42% bolesnika liječenih montelukastom postiglo jednak odgovor).

Kliničko ispitivanje radi evaluacije montelukasta u simptomatskom liječenju sezonskog alergijskog rinitisa provedena je u odraslih bolesnika i adolescenata s astmom u dobi od 15 i više godina s

konkomitantnim sezonskim alergijskim rinitisom. U tom ispitivanju su montelukast 10 mg tablete primjenjene jednom dnevno pokazale statistički značajno poboljšanje u dnevnom iznosu simptoma rinitisa (engl. *Daily Rhinitis Symptoms score*), u usporedbi s placebom. Dnevni iznos simptoma rinitisa je prosjek dnevnog iznosa nosnih simptoma (engl. *Daytime Nasal Symptoms score* - srednja vrijednost nazalne kongestije, rinoreje, kihanja, svrbeža u nosu) i noćnog iznosa 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. Ispitivanje djelotvornosti u liječenju astme nije bilo primarni cilj ovog ispitivanja.

U 8-tjednom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina montelukast 5 mg jednom dnevno u usporedbi s placebom, je značajno poboljšao respiratornu funkciju (FEV_1 8,71% nasuprot 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; AM PEF 27,9 L/min nasuprot 17,8 L/min promjene početnog stanja), te je smanjio primjenu β -agonista „po potrebi“ (-11,7% nasuprot +8,2% u odnosu na početne vrijednosti).

Značajno smanjenje bronhokonstrikcije izazvane tjelesnim naporom (engl. *exercise-induced bronchoconstriction*, EIB) pokazano je u 12-tjednoj studiji u odraslih (maksimalno smanjenje FEV_1 22,33% za montelukast nasuprot 32,40% za placebo; vrijeme oporavka do unutar 5% od FEV_1 kod početnog stanja 44,22 min nasuprot 60,64 min). Ovaj učinak je bio konzistentan tijekom čitavog 12-tjednog trajanja ispitivanja. Redukcija EIB je također bila dokazana kratkoročnim ispitivanjem u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (maksimalno smanjenje FEV_1 18,27% nasuprot 26,11%; vrijeme oporavka do unutar 5% od FEV_1 kod početnog stanja 17,76 min nasuprot 27,98 min). Učinci u oba ispitivanja prikazani su 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 je rezultiralo značajnim poboljšanjem kontrole astme (FEV_1 8,55% nasuprot -1,74% u odnosu na početne vrijednosti i smanjenje ukupne primjene β -agonista (-27,78% nasuprot 2,09% u odnosu na početne vrijednosti).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbira nakon oralne 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 bioraspoloživost pri oralnoj primjeni iznosi 64%. Na bioraspoloživost pri oralnoj primjeni C_{max} ne utječe standardni obrok. Neškodljivost i učinkovitost su pokazane u kliničkim ispitivanjima u kojima je filmom obložena tableta od 10 mg primijenjivana bez obzira na vrijeme uzimanja hrane. Kod tablete za žvakanje od 5 mg srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max9}) se postiže unutar dva sata nakon primjene u odraslih natašte. Srednja oralna bioraspoloživost iznosi 73% i smanjuje se na 63% uzimanjem uz standardni obrok.

Distribucija

Više od 99% montelukasta veže se na proteine plazme. Volumen distribucije montelukasta u stanju dinamičke ravnoteže iznosi prosječno iznosi 8-11 litara. Ispitivanja s radionuklidom označenim montelukastom na štakorima ukazuju na minimalni prolazak kroz krvno-moždanu barijeru. Pored toga, i koncentracije radioaktivno označenog materijala 24 sata nakon doziranja bile su minimalne u svim drugim tkivima.

Biotransformacija

Montelukast se opsežno metabolizira. U ispitivanjima terapijskih doza, koncentracije metabolita montelukasta u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže bile su nemjerljive i u odraslih i u djece.

Citokrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. CYP 3A4 i 2C9 također mogu doprinosti u manjoj mjeri, iako se za itakonazol, 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 zdravih, odraslih osoba iznosi 45 ml/min. Nakon primjene oralne doze radiološki označenog montelukasta 86% radioaktivnosti izluči se fecesom tijekom 5 dana, a <0.2% pronađeno je u urinu. Uzme li se u obzir procijenjena bioraspoloživost montelukasta nakon oralne primjene pokazuje da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju gotovo isključivo putem žuči.

Karakteristike u bolesnika

Prilagodba doze nije neophodna u starijih bolesnika ili u onih sa blagom do umjerenom insuficijencijom jetre. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedena. S obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti eliminiraju putem žuči, ne očekuje se da bi prilagodba doze bila neophodna u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta u bolesnika s teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9).

Kod visokih doza montelukasta (20 i 60 puta većih od preporučenih doza za odrasle), zabilježeno je sniženje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj učinak nije zabilježen kod primjene preporučene doze od 10 mg jednom dnevno.

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 u životinja bili su povećano lučenje slina, simptomi probavnog sustava, mekana stolica i ionska neravnoteža. Opisani učinci zabilježeni su nakon primjene doza koje su bile >17 puta više od sistemskih koncentracija zabilježenih u kliničkom rasponu doza. U majmuna su se štetni učinci pojavili u dozama od 150 mg/kg/dan (>232 puta više 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 istraživanjima fertilitnosti na štakoricama u dozama od 200 mg/kg/dan (>69 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine u mladunčadi. U istraživanjima na kunićima pri sistemskim koncentracijama >24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija bila je zabilježena veća učestalost nepotpune osifikacije. U štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentarnu barijeru i da se izlučuje u mlijeku životinja.

Nakon jednokratne oralne primjene montelukast natrija u miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva pri dozama 5000 mg/kg (15 000 mg/m² u miševa i 30 000 mg/m² 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 više 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

Jezgra tablete:

laktoza hidrat;
celuloza, mikrokristalična;
karmelozanatrij, umrežena;
hidroksipropilceluloza (E463);
magnezijev stearat.

Ovojnica tablete:

Opadry AMB TAN (80W27179) koji sadrži:
titanijev dioksid (E171),
talk,
lecitin,
ksantansku gumu,
željezov oksid, žuti (E172);
željezov oksid, crveni (E172) i
željezov oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Monalti 10 mg filmom obložene tablete dostupne su u pakiranju od 28 (4x7) tableta u PA/Al/PVC//Al blisteru, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mylan Hrvatska d.o.o.,
Koranska 2,
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-608559359

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studenog 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.05.2021.