

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Monalti 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 0,3 mg aspartama (E 951).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Monalti 5 mg tablete za žvakanje su okrugle, ružičaste, zaobljene tablete, dimenzija 9,0 x 4,6 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.

Monalti može biti i 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 kao i u bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidi dio 4.2.).

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 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.

Opće preporuke

Terapijski učinak lijeka montelukasta na pokazatelje kontrole astme postiže se unutar jednog dana. Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka montelukast i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja 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 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 inhaliranih 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 kao 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. Periodički treba 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 lijekom montelukast (vidjeti dio 4.4.).

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

Pedijatrijska populacija

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

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.

Tablete se prije gutanja moraju prožvakati. Ako se montelukast 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 tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike se mora savjetovati da peroralnu terapiju montelukastom nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napadaja astme. Za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove. 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 leukotrijenskih receptora povezana s razvojem Churg-Straussova sindroma ne može se isključiti niti potvrditi. Liječnici moraju biti upozoreni jer 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 planove 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.

Ovaj lijek sadrži 0,3 mg aspartama u jednoj tableti. Aspartam je izvor fenilalanina. Može naškoditi osobama koje boluju od fenilketonurije, rijetkog genetskog poremećaja kod kojeg dolazi do nakupljanja fenilalanina jer ga tijelo ne može ukloniti na odgovarajući način. 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 tablete se mogu 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 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 roziglitazon (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, 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 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 itakonazola, 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 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 (vidi 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

Ne očekuje se da bi montelukast mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Međutim, u nekih su osoba prijavljeni omamljenost ili omaglica.

4.8. Nuspojave

Montelukast je bio ispitivan:

- Filmom obložene tablete od 10 mg na 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

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:

Klasifikacija prema organskim sustavima	Odrasli i adolescentni bolesnici od 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 tjedana; n=795)	Pedijatrijski bolesnici od 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.

Klasifikacija prema organskim sustavima	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, razdražljivost, anksioznost, nemir, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija	manje često
	tremor	rijetko

Klasifikacija prema organskim sustavima	Nuspojava	Učestalost*
	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
	epistaksa	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sustava	prolje [‡] , 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, multiformni 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
*Kategorija učestalosti: definirana je za svaku nuspojavu prema učestalosti prijava 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 prijavljena kao česta u bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima. § kategorija učestalosti: rijetko		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V**.

4.9. Predoziranje

Predoziranje u odraslih i pedijatrijskih bolesnika

U ispitivanjima kroničneastme montelukast se primjenjivao 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. Kod većine prijava 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 leukotrijenskih receptora, ATK oznaka: R03D C03

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) snažni su upalni eikozanoidi koji se otpuštaju iz različitih stanica uključujući mastocyte 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 aktivan 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).

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 μ g 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 se je poboljšanje FEV₁ od približno 11% ili više iznad početnog stanja, dok je približno 42% bolesnika liječenih montelukastom postiglo jednak odgovor).

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 smanjioprimjenu β -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 inhaliranog 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 broja dana bez terapije astme (engl. *asthma rescue-free days RFD*), primarnom cilju ispitivanja. Prosječno se tijekom 12 mjeseci liječenja postotak astma RFD povećao s 61,6 na 84,0 u skupini koja je uzimala montelukast i s 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 za 95% interval pouzdanosti (CI) od -4,7; -0,9), ali nije bila klinički inferiorna jer je bila unutar prethodno utvrđenih granica.

Procjena svih 12 mjeseci pokazala je da su i montelukast i flutikazon poboljšali kontrolu astme obzirom na sekundarne varijable ispitivanja:

FEV_1 povećao se s 1,83 L na 2,09 L u skupini koja je primala montelukast, te s 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_1 bila je -0,02 L sa 95% CI od -0,06; 0,02. Prosječno povećanje u odnosu na početne vrijednosti izraženo u % predviđenog FEV_1 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_1 bila je značajna: 2,2% sa 95% CI od -3,6; -0,7.

Postotak dana s primjenom β -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 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 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 (uglavno oralno) 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 inducirane opterećenjem (EIB) pokazano je u 12-tjednoj studiji kod odraslih (maksimalni pad 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 studije. Redukcija EIB je također bila prikazana u kratkotrajnoj studiji u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina (maksimalni pad 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). U obje studije učinak je prikazan na kraju intervala doziranja jednom dnevno.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin koji su primali konkomitantne inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide liječenje montelukastom u usporedbi s placebom je rezultiralo značajnim poboljšanjem kontrole astme (FEV_1 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 oralne primjene. Za 10 mg filmom obložene tablete srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže tri sata (T_{max}) nakon primjene u odraslih natašte. Srednja

oralna bioraspoloživost iznosi 64%. Na oralnu bioraspoloživost i C_{max} ne utječe standardni obrok. Neškodljivost i učinkovitost su pokazane u kliničkim ispitivanjima u kojima je filmom obložena tableta od 10 mg primjenjivana bez obzira na vrijeme unošenja hrane. Tablete za žvakanje od 5 mg C_{max} postižu unutar dva sata nakon primjene u odraslih natašte. Srednja oralna bioraspoloživost iznosi 73% i smanjuje se na 63% standardnim obrokom.

Distribucija

Montelukast je više od 99% vezan na proteine plazme. Ravnotežni volumen distribucije montelukasta prosječno iznosi 8-11 litara. Studije u štakora s radioaktivno označenim montelukastom ukazuju na minimalnu distribuciju preko krvno-moždane barijere. Pored toga, koncentracije radioaktivno označenog materijala 24 sata nakon doziranja bile su minimalne u svim ostalim tkivima.

Biotransformacija

Montelukast se ekstenzivno metabolizira. U ispitivanjima s terapijskim dozama koncentracije metabolita montelukasta u plazmi nisu se detektirale u ravnotežnom stanju u odraslih i 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 to pokazuje da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju gotovo isključivo putem žuči.

Karakteristike u bolesnikaom do umjerenom insuficijencijom jetre. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu provedene. 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 sline, 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 fertilnost ili reproduktivna svojstva pri sistemskim koncentracijama koje su bile >24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija. U istraživanjima fertilnosti na štakoricama u dozama od 200 mg/kg/dan (>69 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine kod mladunčadi. U istraživanjima na zečevima pri sistemskim koncentracijama >24 puta višim od sistemskih kliničkih koncentracija bila je zabilježena veća učestalost nepotpune osifikacije. Kod štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentalnu barijeru i da se izlučuje u mlijeku životinja.

Nakon jednokratne oralne primjene montelukastnatrija u miševa i štakora nije bilo smrtnih slučajeva pri dozama 5 000 mg/kg u miševa i štakora (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 kod 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;
celuloza, mikrokristalična;
karmelozanatrij, umrežena;
hidroksipropilceluloza;
aroma trešnje;
aspartam (E951);
željezov oksid, crveni (E172);
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Monalti 5 mg tablete za žvakanje 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 koji potječe od lijeka mora se zbrinuti u skladu s propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.

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-794603649

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. studeni 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. siječnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.05.2021.