

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. Naziv gotovog lijeka

Montelux 4 mg tablete za žvakanje

Montelux 5 mg tablete za žvakanje

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna tableta za žvakanje sadrži 4 mg odnosno 5 mg montelukasta u obliku montelukastnatrija.

Za popis pomoćnih tvari, vidjeti *dio 6.1.*

3. Farmaceutski oblik

Tableta za žvakanje.

Montelux 4 mg tablete za žvakanje: Okrugla, ružičasta tableta za žvakanje, s oznakom 4 s jedne strane.

Montelux 5 mg tablete za žvakanje: Okrugla, ružičasta tableta za žvakanje.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

Montelux tablete za žvakanje namijenjene su djeci.

Montelukast se koristi za liječenje astme, kao dodatni lijek u bolesnika s blagom do umjereno teškom trajnom astmom u kojih se adekvatna kontrola bolesti ne može postići inhalacijskim kortikosteroidima ili uzimanjem kratkodjelujućih β -agonista "prema potrebi".

Montelukast može biti i alternativno rješenje 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 se koristi i za prevenciju astme čija je glavna komponenta bronhokonstrikcija izazvana tjelesnim naporom.

4.2. Doziranje i način primjene

Djeca trebaju uzimati lijek uz nadzor odrasle osobe.

Djeca u dobi od 2 do 5 godina

Jedna Montelux 4 mg tableta za žvakanje na dan, navečer.

Tabletu treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

U ovoj dobnoj skupini nisu potrebne prilagodbe doze.

Ne preporučuje se primjena Montelux 4 mg tableta za žvakanje u djece mlađe od 2 godine.

Djeca u dobi od 6 do 14 godina

Jedna Montelux 5 mg tableta za žvakanje na dan, navečer.

Tabletu treba uzeti najmanje 1 sat prije ili 2 sata nakon obroka.

U ovoj dobnoj skupini nisu potrebne prilagodbe doze.

Opće preporuke

Terapijski učinak postiže se unutar jednog dana.

Bolesnike valja upozoriti da nastave uzimati lijek čak i ako je astma pod kontrolom, kao i u razdobljima pogoršanja astme.

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s insuficijencijom bubrega. Dozu ne treba prilagođavati ni u bolesnika s blago do umjereno oslabljenom funkcijom jetre. Nema podataka o sigurnosti primjene za bolesnike s teško oslabljenom funkcijom jetre.

Montelukast kao alternativno liječenje niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida za liječenje blage, trajne astme

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija u bolesnika s blagom 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 prevenciji astme u djece dobi od 2 do 5 godina u kojih je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom

U ovoj dobnoj skupini bronhokonstrikcija izazvana naporom može biti pokazatelj trajne astme zbog koje je potrebno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima.

Odgovor bolesnika na liječenje treba procijeniti nakon 2 do 4 tjedna liječenja. U slučaju da nije postignut zadovoljavajući odgovor treba razmotriti uvođenje dodatne ili druge terapije.

Liječenje montelukastom u odnosu na druge vrste liječenja astme

Kad se montelukast koristi kao dodatak liječenja u bolesnika koji uzimaju inhalacijske kortikosteroide, treba ga postupno uvoditi (vidjeti *dio 4.4*).

Za bolesnike starije od 15 godina dostupne su Montelukast 10 mg filmom obložene tablete.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na montelukast ili na bilo koju pomoćnu tvar (vidjeti *dio 6.1*).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike valja upozoriti da ne uzimaju montelukast za liječenje akutnog napada astme, već da u tom slučaju imaju pri ruci uobičajeni primjereni lijek. Nastupi li akutni napad, treba primijeniti kratkodjelujući inhalacijski β -agonist. Zatreba li bolesniku više inhalacija kratkodjelujućeg β -agonista nego obično, treba što prije zatražiti savjet liječnika.

Montelukast se ne smije početi uzimati kao zamjena za inhalacijske ili peroralne kortikosteroide.

Nema podataka koji bi ukazivali da se doziranje peroralnih kortikosteroida može smanjiti ako se istodobno uzima montelukast.

U rijetkim slučajevima pri liječenju antiastmaticima (uključujući montelukast) može se javiti sistemska eozinofilija s kliničkim obilježjima vaskulitisa koji se podudaraju sa Churg-Strausovim sindromom, stanjem koje se često liječi sistemskim kortikosteroidima. Ti su slučajevi obično, no ne i uvijek, bili povezani sa smanjenjem doze ili obustavom peroralnih kortikosteroida. Mogućnost da su antagonisti leukotrijenskih receptora povezani s pojavom Churg-Strausova sindroma ne može se isključiti, ali ni potvrditi. Liječnici trebaju biti svjesni mogućnosti pojave eozinofilije, vaskulitisa praćenog osipom, pogoršanja plućnih simptoma, srčanih komplikacija ili neuropatije u tih bolesnika. Bolesnike koji razviju te simptome treba ponovno pregledati i evaluirati njihovo liječenje.

Tijekom liječenja montelukastom, u bolesnika koji boluju od aspirinom-inducirane astme, ne mijenja se potreba za izbjegavanjem primjene acetilsalicilatne kiseline, kao ni ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Tablete sadrže aspartam, koji je izvor fenilalanina i može biti štetan u osoba s fenilketonurijom.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Montelukast se može dati s drugim oblicima liječenja koji se rutinski koriste u prevenciji i kroničnom liječenju astme. U ispitivanjima interakcija, montelukast u preporučenoj dozi nije imao klinički važnih učinaka na farmakokinetiku sljedećih lijekova: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptiva (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina ni varfarina.

Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) montelukasta smanjila se za oko 40% u ispitanika koji su istodobno s montelukastom uzimali fenobarbital. Budući da se montelukast metabolizira putem CYP 3A4, 2C8 i 2C9, nužan je oprez, osobito u djece, u slučajevima kada se montelukast daje istodobno s induktorima CYP 3A4, 2C8 i 2C9, npr. s fenitoinom, fenobarbitalom ili rifampicinom.

In vitro ispitivanja pokazala su da je montelukast snažan inhibitor CYP 2C8. No podaci dobiveni kliničkim ispitivanjem interakcija između montelukasta i roziglitazona (supstrat reprezentativan za lijekove koji se prvenstveno metaboliziraju posredstvom CYP 2C8) pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Stoga se smatra da montelukast ne utječe značajno na metabolizam lijekova koji se metaboliziraju tim enzimom (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

Studije *in vitro* su pokazale da je montelukast supstrat za CYP 2C8 te, u manjoj mjeri, za 2C9 i 3A4. U kliničkom istraživanju interakcije lijekova koja je uključivala montelukast i gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećao sistemsko izlaganje montelukastu za 4,4 puta. Nije potrebno rutinski prilagođavati dozu montelukasta kad se primjenjuje zajedno s gemfibrozilom ili drugim snažnim inhibitorom CYP 2C8, ali liječnik mora biti svjestan povećanog potencijalnog rizika od nuspojava.

Na temelju podataka iz *in vitro* ispitivanja, nisu predviđene klinički značajne interakcije s manje snažnim inhibitorima CYP 2C8 (poput trimetoprima). Zajednička primjena montelukasta s itrakonazolom, snažnim inhibitorom CYP 3A4 nije uzrokovala značajno povećanje sistemskog izlaganja montelukastu.

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja u životinja ne upućuju na štetne učinke na trudnoću ni na embrio-fetalni razvoj. Ograničeni podaci iz baza podataka o trudnoći ne upućuju na uzročno-posljedičnu povezanost montelukasta s malformacijama (npr. s defektima udova) koji su u rijetkim slučajevima u svijetu prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet. Montelukast se smije davati tijekom trudnoće samo ako se to ocijeni doista nužnim.

Dojenje

Ispitivanja u štakorica pokazala su da se montelukast izlučuje u mlijeko (vidjeti *dio 5.3*). Nije poznato izlučuje li se montelukast u mlijeko u žena. Montelukast se smije davati tijekom dojenja samo ako se to ocijeni doista nužnim.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Ne očekuje se utjecaj montelukasta na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. No, u vrlo rijetkim slučajevima prijavljene su pospanost ili omaglica.

4.8. Nuspojave

Montelukast se u kliničkim ispitivanjima pratio u sljedećim dozama: filmom obložene tablete (10 mg) u oko 4000 odraslih bolesnika u dobi od 15 godina i starijih; tablete za žvakanje (5 mg) u oko 1750 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina; tablete za žvakanje (4 mg) u 851 pedijatrijskog bolesnika u dobi od 2 do 5 godina.

Niže su navedene nuspojave povezane s lijekom, koje su u kliničkim ispitivanjima zabilježene često ($>1/100$, $<1/10$), i s većom učestalošću nego u bolesnika koji su uzimali placebo.

Organski sustav	Odrasli bolesnici, dobi od 15 godina i stariji (2 ispitivanja, trajanje 12 tjedana, n=795)	Pedijatrijski bolesnici, dob od 6-14 godina (1 ispitivanje, trajanje 8 tjedna, n=201) (2 ispitivanja, trajanje 56 tjedana, n=615)	Pedijatrijski bolesnici, dobi od 2 do 5 godina (1 ispitivanje, trajanje 12 tjedana; n=461) (1 ispitivanje, trajanje 48 tjedana; n=278)
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu		bol u abdomenu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			žed

Pri produljenom liječenju (u trajanju do 2 godine), u kliničkim ispitivanjima u ograničenog broja bolesnika (odrasli) i do 6 mjeseci u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina,

sigurnosni profil nije se promijenio.

Ukupno su 502 pedijatrijska bolesnika u dobi od 2 do 5 godina primala montelukast tijekom najmanje 3 mjeseca, 338 tijekom 6 mjeseci ili dulje, te 534 tijekom 12 mjeseci ili dulje. U produžetku liječenja sigurnosni profil se nije promijenio.

Nuspojave zabilježene nakon stavljanja montelukasta u promet klasificirane su prema organskim sustavima, i dalje u tekstu su navedene prema učestalosti kao: vrlo često ($\geq 1/10$) $\geq 10\%$; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) $> 1\%$ i $< 10\%$; manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) $> 0,1\%$ i $< 1\%$; rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) $0,01\%$ i $< 0,1\%$; vrlo rijetko ($< 1/10000$) $< 0,01\%$, nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Infekcije i infestacije

Vrlo često: infekcije gornjih dišnih puteva*.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Rijetko: povećana sklonost krvarenju.

Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju

Vrlo rijetko: eozinofilna infiltracija jetre.

Psijatrijski poremećaji

Manje često: neuobičajeni snovi uključujući noćne more, nesanica, somnambulizam, razdražljivost, anksioznost, nemir, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija.

Rijetko: tremor

Vrlo rijetko: halucinacije, dezorijentiranost, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva (suicidalnost).

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: omaglica, omamljenost, parestezija/hipoestezija, napadaji.

Srčani poremećaji

Rijetko: palpitacije.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: epistaksa

Vrlo rijetko: Churg-Straussov sindrom (CSS) (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Često: proljev**, 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, svrbež

Rijetko: angioedem

Vrlo rijetko: nodozni eritem, multiformni eritem.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: artralgiya, mialgiya uključujući grčeve u mišićima.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Često: pireksija**

Manje često: astenija/umor, malaksalost, edem.

* 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.

4.9. Predoziranje

Nema specifičnih podataka o predoziranju montelukastom.

U ispitivanjima kronične astme montelukast se koristio u odraslih bolesnika u dozama do 200 mg/dan tijekom 22 tjedna, a u kratkotrajnim ispitivanjima u dozama do 900 mg/dan tijekom približno tjedan dana, bez klinički važnih štetnih učinaka.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tijekom kliničkih ispitivanja montelukasta prijavljeni su slučajevi akutnog predoziranja montelukastom. To uključuje prijave u odraslih i djece pri dozama do 1000 mg (oko 61 mg/kg u djeteta u dobi od 42 mjeseca).

Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi bili su u skladu s profilom sigurnosti u odraslih i u djece. U većini prijava predoziranja nije bilo štetnih učinaka. Najčešće prijavljene nuspojave bile su u skladu s profilom sigurnosti montelukasta i uključivale su bol u trbuhu, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperreaktivnost.

Nije poznato može li se montelukast uklanjati hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. Farmakološka svojstva

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina

Montelukast spada u skupinu pripravaka koji djeluju na respiratomi sustav; pripravci za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova; ostali sustavni lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih putova; antagonisti leukotrijenskih receptora, s ATK šifrom R03DC03.

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) snažni su proupalni eikosanoidi koji se oslobađaju iz različitih stanica, uključujući mastocite i eozinofile. Ti se važni proastmatski posrednici vezuju na cisteinil leukotrijenske receptore (CysLT). Receptor CysLT tipa 1 (CysLT₁) nađen je na stanicama u dišnim putovima čovjeka (uključujući glatke mišićne stanice i makrofage u dišnim putovima) i na drugim proupalnim stanicama (uključujući eozinofile i neke mijeloične matične stanice). Uočena je korelacija CysLT s patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Kada je riječ o astmi, među učinke posredovane leukotrijenima ubrajaju se bronhokonstrikcija, lučenje sluzi, vaskularna propusnost i aktivacija eozinofila. Kada je riječ o alergijskom rinitisu, CysLT se oslobađa iz sluznice nosa, nakon izlaganja alergenima, u ranoj i u kasnoj fazi alergijske reakcije i

povezan je sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da provokacija CysLT-om u nosu povećava otpor prolasku zraka kroz nos i pojačavaju se simptomi opstrukcije nosa.

Montelukast se visokim afinitetom i selektivno veže na CysLT₁ receptore. U kliničkim je ispitivanjima montelukast inhibirao bronhokonstrukciju izazvanu leukotrijenom D₄ (LTD₄) i u dozama manjim od 5 mg. Bronhodilatacija je uočena unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski učinak izazvan β-agonistom pribraja se onom izazvanom montelukastom. Montelukast je inhibirao antigenom izazvanu bronhokonstrukciju u ranoj i u kasnoj fazi. U usporedbi s placebom, montelukast je smanjio broj eozinofila u perifernoj krvi odraslih i djece. U odvojenom ispitivanju, primjenom montelukasta značajno se smanjio broj eozinofila u dišnim putovima (mjereno u sputumu) i u perifernoj krvi, uz kliničko poboljšanje kontrole astme.

U ispitivanjima montelukasta u odraslih, u dozi od 10 mg jedanput na dan postignuto je, u odnosu na placebo, značajno poboljšanje jutarnjeg FEV₁ (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi), (10,4% naspram 2,7% promjene u odnosu na početne vrijednosti), prijepodnevnog vršnog izdisajnog protoka (AM PEF) (24,5 l/min naspram 3,3 l/min promjene u odnosu na početne vrijednosti) te značajno manja ukupna primjena β-agonista (-26,1% naspram -4,6% promjene u odnosu na početne vrijednosti). Prema ocjeni od strane bolesnika, poboljšanje simptoma astme tijekom dana i noći bilo je značajno više nego pri uzimanju placeba.

Ispitivanja u odraslih pokazuju da se klinički učinci montelukasta pribrajaju onima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni inhalacijskog beklometazona + montelukasta u odnosu na beklometazon sam, redom, za FEV₁: 5,43% naspram 1,04%; za korištenje β-agonista: -8,70% naspram 2,64%). U usporedbi s inhalacijskim beklometazonom (200 μg dvaput na dan, inhalator s graničnikom), montelukastom je postignut brži početni odgovor, premda je u ispitivanju beklometazonom, u trajanju od 12 tjedana, postignut veći srednji učinak liječenja (% promjene u odnosu na početne vrijednosti pri primjeni montelukasta u odnosu na beklometazon, redom, za FEV₁: 7,49 % naspram 13,3%; za korištenje β-agonista: -28,28 % naspram -43,89 %). No, u velikom postotku bolesnika, koji su uzimali montelukast, postignut je sličan klinički odgovor kao i u bolesnika koji su uzimali beklometazon (npr. poboljšanje FEV₁ od oko 11% ili veće, postignuto je u 50% bolesnika koji su uzimali beklometazon, a jednak je odgovor postignut i u oko 42% bolesnika koji su uzimali montelukast).

U kliničkom ispitivanju montelukasta (10 mg) u simptomatskom liječenju sezonskog alergijskog rinitisa odraslih astmatičnih bolesnika u dobi od 15 godina i starijih, koji su istodobno imali i sezonski alergijski rinitis, dokazano je značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (*engl.* Daily Rhinitis Symptoms Score) u odnosu na placebo. Dnevni simptomi rinitisa srednja su vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (*engl.* Daytime Nasal Symptoms Score; srednja vrijednost nazalne kongestije, rinoreje, šmrcaja i svrbeža nosa) i noćnih nazalnih simptoma (srednja vrijednost nazalne kongestije nakon buđenja, poteškoća pri odlasku na spavanje i buđenja tijekom noći). Ukupni simptomi alergijskog rinitisa, u odnosu na one prilikom primjene placeba, su prema procjeni bolesnika i liječnika bili značajno poboljšani. Ispitivanje djelotvornosti u liječenju astme nije bio primarni cilj ispitivanja.

U ispitivanju, u trajanju od 8 tjedana, u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-14 godina, montelukastom (5 mg/dan) postignuto je značajno poboljšanje dišne funkcije (FEV₁:

8,71% naspram 4,16% promjene u odnosu na početne vrijednosti; AM PEFr: 27,9 l/min naspram 17,8 l/min promjene u odnosu na početne vrijednosti) i smanjenje korištenja β -agonista "prema potrebi" (-11,7% naspram +8,2% promjene u odnosu na početne vrijednosti) u usporedbi s placebom.

Značajno smanjenje bronhokonstrukcije izazvane tjelesnom aktivnošću (EIB) dokazano je ispitivanjem u trajanju od 12 tjedana u odraslih (maksimalno smanjenje FEV₁-a: 22,33% pri uzimanju montelukasta naspram 32,40% pri uzimanju placeba; vrijeme do oporavka na vrijednosti FEV₁ unutar 5% različitih od početnih: 44,22 min vs. 60,64 min). Taj je učinak tijekom 12-tjednog razdoblja ispitivanja bio konzistentan. Smanjenje EIB-a dokazano je i kratkotrajnim ispitivanjem u djece u dobi od 6-14 godina (maksimalno smanjenje FEV₁: 18,27% pri uzimanju montelukasta naspram 26,11% pri uzimanju placeba; vrijeme do oporavka na vrijednosti FEV₁ do 5% različitih od početnih: 17,76 min naspram 27,98 min). Učinci u oba ispitivanja dokazani su na kraju ispitivanja pri doziranju jedanput na dan.

U bolesnika s astmom preosjetljivih na aspirin, koji su istodobno primali i inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide, pri uzimanju montelukasta postignuto je, u usporedbi s placebom, značajno poboljšanje nadzora astme (FEV₁: 8,55% naspram -1,74% promjene u odnosu na početne vrijednosti) te smanjenje ukupnog korištenja β -agonista (-27,78% naspram 2,09% promjene u odnosu na početne vrijednosti).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbira nakon oralne primjene. U odraslih se osoba srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) postiže 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja tablete od 10 mg natašte. Srednja bioraspoloživost pri oralnoj primjeni je 64%. Standardni obrok ne utječe na oralnu bioraspoloživost i C_{max}. Sigurnost i djelotvornost dokazani su kliničkim ispitivanjima u kojima su se tablete od 10 mg uzimale ne vodeći računa o vremenu uzimanja hrane.

Pri uzimanju tableta za žvakanje od 5 mg, C_{max} se u odraslih osoba postiže 2 sata nakon uzimanja natašte. Srednja raspoloživost pri oralnoj primjeni je 73%, a uzimanjem uz standardni obrok smanjuje se na 63%.

Distribucija

Više od 99% montelukasta vezuje se na proteine plazme. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi u prosjeku 8-11 litara. Ispitivanja s radionuklidom obilježenim montelukastom u štakora pokazuju minimalni prolaz kroz krvno-moždanu barijeru. Uz to, koncentracije radioaktivnog materijala u svim drugim tkivima bile su minimalne 24 sata nakon doziranja.

Biotransformacija i eliminacija

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

CYP 2C8 je najvažniji enzim u metabolizmu montelukasta. Enzimi CYP 3A4 i 2C9 mogu imati dodatni, manji, doprinos premda itakonazol, inhibitor CYP 3A4, nije izmijenio farmakokinetičke varijable montelukasta u zdravih ispitanika koji su primili 10 mg montelukasta dnevno.

Daljnja *in vitro* ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre pokazuju da montelukast u koncentracijama kakve se postižu u plazmi pri primjeni terapijskih doza ne inhibira enzime CYP 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, ni 2D6. Doprinos metabolita terapijskom učinku montelukasta je minimalan.

Prosječni klirens montelukasta je 45 ml/min u zdravih odraslih osoba. Nakon peroralne doze radionuklidom obilježenog montelukasta, 86% radioaktivnosti našlo se u fecesu prikupljanom 5 dana, a <0,2 % nađeno je u urinu. Zajedno s podacima o bioraspoloživosti montelukasta pri oralnoj primjeni, to pokazuje da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju gotovo isključivo putem žuči.

Obilježja u bolesnika

Starijim bolesnicima, kao ni onima s blagom do umjerenom insuficijencijom jetre, dozu ne treba prilagođavati.

Ispitivanja u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega nisu provedena. Budući da se montelukast i njegovi metaboliti eliminiraju putem žuči, smatra se da bolesnicima s oslabljenom funkcijom bubrega dozu ne treba prilagođavati. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta u bolesnika s jakom insuficijencijom jetre (Child-Pugh stupanj >9).

Pri većim dozama montelukasta (20 i 60 puta većim od onih preporučenih za odrasle osobe) uočeno je smanjenje koncentracije teofilina u plazmi. Taj učinak nije uočen pri preporučenoj dozi od 10 mg, jedanput na dan.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti u životinja uočene su male promjene vrijednosti ALT, glukoze, fosfora i triglicerida, koje su po svojoj naravi bile prolazne. Znakovi toksičnosti u životinja bili su pojačano lučenje sline, simptomi probavnog sustava, meka stolica i ionska neravnoteža. To je uočeno pri dozama kod kojih je sistemska izloženost bila >17 puta veća od one pri kliničkom doziranju. U majmuna su se nuspojave javile pri dozama od 150 mg/kg/dan (sistemska izloženost >232 puta veća od one pri kliničkim dozama). Kod ispitivanja u životinja, montelukast nije utjecao na plodnost ni na reproduktivnu sposobnost pri sistemskim koncentracijama koje su bile >24 puta veće od kliničke sistemske izloženosti. U istraživanjima fertiliteta na štakoricama pri dozi od 200 mg/kg/dan (sistemska izloženost >69 puta veća od one kliničke), zabilježeno je blago smanjenje tjelesne težine novo okoćene mladunčadi. Ispitivanja u kunića pokazala su povećanu pojavnost nepotpunog okoštavanja u usporedbi s kontrolnim životinjama pri sistemskoj izloženosti >24 puta većoj od one pri kliničkom doziranju. U štakora nisu zamijećene nikakve nenormalnosti. Pokazalo se da montelukast prolazi kroz posteljicu i da se izlučuje u mlijeko životinja. U miševa i štakora nije bilo uginuća nakon primjene jednokratnih doza montelukasta do najveće doze od 5000 mg/kg (15 000 mg/m² u miševa i 30 000 mg/m² u štakora). Ta je doza 25 000 puta veća od preporučene dnevne doze u ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odrasle osobe od 50 kg).

Pokazalo se da montelukast nije fototoksičan u uvjetima UVA, UVB i svjetla u vidljivom dijelu spektra u dozama do 500 mg/kg/dan (sistemska izloženost oko >200 puta veća). Montelukast se nije pokazao mutagenim ni karcinogenim u *in vitro* i *in vivo* testovima u glodavaca.

6. Farmaceutski podaci

6.1. Popis pomoćnih tvari

- manitol (E421)

- karmelozanatrij, umrežena
- celuloza, mikrokristalična
- aspartam (E951)
- aroma trešnje (sadrži propilenglikol)
- magnezijev stearat
- hidrosipropilceluloza, niskosupstituirana
- željezov oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok valjanosti

3 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

28 tableta za žvakanje u oPA/Al/PVC//Al blisteru.

6.6. Uputa za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

Neupotrebljen lijek potrebno je zbrinuti sukladno propisima koji važe za postupanje s otpadom, po isteku roka valjanosti.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka, Hrvatska

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

Montelux 4 mg tablete za žvakanje: UP/I-530-09/11-01/345

Montelux 5 mg tablete za žvakanje: UP/I-530-09/11-01/346

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet/datum obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

23. ožujka 2013./-

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Siječanj 2014.