

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Singulair[®], 5 mg, tablete za žvakanje
INN: montelukast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 5 mg montelukasta u obliku montelukast-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži 1,5 mg aspartama (E 951) po tableti.

Ovaj lek sadrži do 0,45 mg benzil alkohola (E 1519) po tableti.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Ružičasta, okrugla, bikonveksna tableta za žvakanje, dijametra 9,5 mm, sa utisnutim SINGULAIR na jednoj strani i MSD 275 na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Singulair je indikovao u lečenju astme, kao dodatna terapija kod pacijenata sa blagom do umerenom perzistentnom astmom koji nisu adekvatno kontrolisani inhalacionim kortikosteroidima, i kod kojih primena kratkododelujućih β -agonista "po potrebi" ne obezbeđuje odgovarajuću kliničku kontrolu astme.

Lek Singulair takođe može da predstavlja alternativnu opciju lečenja malim dozama inhalacionih kortikosteroida kod pacijenata sa blagom perzistentnom astmom kod kojih u bliskoj prošlosti nije dolazilo do ozbiljnih napada astme koji su zahtevali oralnu upotrebu kortikosteroida, i kod pacijenata kod kojih se pokazalo da nisu sposobni da koriste inhalacione kortikosteroide (videti odeljak 4.2).

Lek Singulair je takođe indikovao za profilaksu astme u kojoj je predominantna komponenta bronhokonstrikcija izazvana fizičkim naporom (vežbanjem).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Preporučena doza za pedijatrijske pacijente uzrasta od 6 do 14 godina (sve do punih 15 godina) je jedna tableta od 5 mg dnevno, koju treba uzeti uveče. Ako se lek uzima sa hranom, lek Singulair treba uzeti 1 sat pre ili 2 sata posle uzimanja hrane. Nije potrebno prilagođavanje doze kod ove starosne grupe pacijenata.

Opšte preporuke:

Terapijsko dejstvo leka Singulair na parametre koji pokazuju kontrolu astme postiže se u toku jednog dana. Pacijente treba savetovati da nastave sa uzimanjem leka Singulair čak i kada je njihova astma pod kontrolom, baš kao i tokom perioda pogoršanja astme.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka koji se odnose na primenu leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre. Ista doza leka se primenjuje kod pacijenata muškog i ženskog pola.

Lek Singulair kao alternativna terapija niskodoznim inhalacionim kortikosteroidima kod pacijenata sa blagom perzistentnom astmom:

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija kod pacijenata sa umerenom perzistentnom astmom. Upotrebu montelukasta kao alternativne terapije za inhalacione kortikosteroide primenjene u niskim dozama kod dece sa blagom perzistentnom astmom treba razmatrati samo kod pacijenata koji u bliskoj prošlosti nisu imali ozbiljne napade astme koji su zahtevali upotrebu oralnih kortikosteroida, i koji su pokazali nemogućnost upotrebe inhalacionih kortikosteroida (videti odeljak 4.1). Blaga perzistentna astma se definiše kao pojava simptoma astme češće nego jednom nedeljno, ali ređe nego jednom dnevno, noćni simptomi češće nego dva puta mesečno, ali ređe nego jednom nedeljno, sa normalnom funkcijom pluća između epizoda. Ako se ne postigne zadovoljavajuća kontrola astme na kontrolnom pregledu (obično u toku prvog meseca), treba razmotriti mogućnost dodatne ili druge antiinflamatorne terapije zasnovane na postepenom pristupu u lečenju astme. Pacijente treba redovno pratiti radi kontrole astme.

Terapija lekom Singulair u odnosu na druge lekove za terapiju astme:

Kada se lek Singulair koristi kao dodatna terapija inhalacionim kortikosteroidima, inhalacioni kortikosteroidi ne sme biti naglo zamenjen lekom Singulair (videti odeljak 4.4).

Film tablete od 10 mg namenjene su za lečenje odraslih i adolescenata uzrasta 15 i više godina.

Pedijatrijska populacija

Ne treba primenjivati lek Singulair, 5 mg, tablete za žvakanje, kod dece mlađe od 6 godina. Bezbednost i efikasnost leka Singulair, 5 mg, tablete za žvakanje, nije utvrđena kod dece mlađe od 6 godina.

Tablete za žvakanje leka Singulair od 4 mg su namenjene za decu uzrasta od 2 do 5 godina (sve do punih 6 godina).

Granule leka Singulair od 4 mg su namenjene za decu uzrasta od 6 meseci do 5 godina (sve do punih 6 godina).

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba sažvakati pre gutanja.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijente treba savetovati da nikada ne koriste montelukast u terapiji akutnog napada astme i da za ovu svrhu imaju spremne odgovarajuće lekove, namenjene za ovu svrhu. Ukoliko se javi akutni napad, treba upotrebiti kratkododelujući inhalacioni β -agonist. Pacijenti treba što pre da konsultuju lekara ukoliko im je potrebno da više puta inhaliraju kratkododelujuće β -agoniste nego što je to uobičajeno.

Inhalacioni ili oralni kortikosteroidi ne smeju biti naglo zamenjeni montelukastom.

Nema podataka koji pokazuju da doza oralnih kortikosteroida može biti smanjena kada se montelukast primenjuje istovremeno.

U retkim slučajevima, kod pacijenata na terapiji antiastmatičnim lekovima, uključujući montelukast, može se javiti sistemska eozinofilija koju ponekad prate klinički znaci vaskulitisa, koji odgovaraju *Churg-Strauss* sindromu, stanju koje se često leči sistemskom primenom kortikosteroida. Ovakvi slučajevi su ponekad, bili

udruženi sa smanjenjem ili ukidanjem terapije oralnim kortikosteroidima. Iako uzročno posledična povezanost sa antagonistima leukotrijenskih receptora još nije utvrđena, lekari treba da obrate pažnju na eozinofiliju, osip sa simptomima vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, kardiološke komplikacije i/ili neuropatiju, kada se pojave kod njihovih pacijenata. Pacijente kod kojih se razvijaju ovi simptomi treba ponovo pregledati i odrediti odgovarajuću terapiju.

Terapija montelukastom ne menja potrebu pacijenata sa astmom osetljivom na aspirin da izbegavaju uzimanje aspirina i ostalih nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Neuropsihijatrijski događaji, kao što su bihevioralne promene, depresija i suicidalnost, su prijavljene u svim starosnim grupama pacijenata koji su uzimali montelukast (videti odeljak 4.8). Simptomi mogu biti ozbiljni i mogu da se nastave ukoliko se terapija ne prekine. Zbog toga bi trebalo obustaviti primenu montelukasta ukoliko tokom trajanja terapije dođe do pojave neuropsihijatrijskih simptoma. Posavetujte pacijente i/ili negovatelje da obrate pažnju na pojavu neuropsihijatrijskih događaja i kažite im da obaveste svog lekara ukoliko se jave ove promene u ponašanju.

Aspartam

Lek Singulair sadrži aspartam, izvor fenilalanina.

Pacijenti sa fenilketonurijom bi trebalo da uzmu u obzir da ovaj lek sadrži 1,5 mg aspartama u jednoj tableti za žvakanje od 5 mg, što odgovara 0,842 mg fenilalanina po dozi.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma“.

Benzil alkohol

Ovaj lek sadrži 0,45 mg benzil alkohola po tableti. Benzil alkohol može izazvati alergijske reakcije.

Velike zapremine treba primenjivati sa oprezom i samo ukoliko je to neophodno, posebno kod osoba sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega, kao i trudnica i dojilja, zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Montelukast se može primenjivati sa ostalim lekovima koji se rutinski koriste u profilaksi i hroničnom lečenju astme. U istraživanjima interakcija između lekova, preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajne efekte na farmakokinetiku sledećih lekova: teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptiva (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

Površina ispod krive (PIK) za montelukast je smanjena za oko 40% kod pacijenata kojima se istovremeno daje fenobarbital. S obzirom na to da se montelukast metaboliše posredstvom enzima CYP 3A4, 2C8 i 2C9 posebnu pažnju treba obratiti kod dece kod koje se montelukast daje uporedo sa induktorima CYP 3A4, 2C8 i 2C9 kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

In vitro studije su pokazale da je montelukast snažan inhibitor enzima CYP 2C8. Međutim, podaci o kliničkoj interakciji lekova koji se odnose na montelukast i rosiglitazon (predstavnik lekova koji se metabolišu posredstvom CYP 2C8) pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da će montelukast značajno da utiče na metabolizam lekova u čijem metabolizmu učestvuje ovaj enzim (npr. paklitaksel, rosiglitazon i repaglinid).

In vitro studije su pokazale da je montelukast supstrat enzima CYP 2C8, a u manjoj meri i enzima 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lekova u kojoj su ispitivani montelukast i gemfibrozil (inhibitor i CYP 2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećao sistemsku izloženost montelukastu 4,4 puta. Pri istovremenoj primeni sa gemfibrozilom ili drugim snažnim inhibitorima CYP 2C8, nije potrebno prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta, ali lekar treba da ima na umu mogućnost povećanja ispoljavanja neželjenih reakcija.

Na osnovu *in vitro* podataka, ne očekuju se klinički značajne interakcije sa manje potentnim inhibitorima CYP

2C8 (npr. trimetoprim). Prilikom istovremene primene montelukasta sa itakonazolom, jakim inhibitorom CYP 3A4, nije došlo do značajnog povećanja sistemske izloženosti montelukastu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na štetan uticaj montelukasta na trudnoću i embriofetalni razvoj. Prospektivne i retrospektivne kohortne studije primene montelukasta u trudnoći koje su ispitivale pojavu velikih urođenih mana nisu ustanovile rizik povezan sa primenom leka. Dostupne studije imaju metodološka ograničenja, koja uključuju malu veličinu uzorka, retrospektivno prikupljanje podataka u određenim slučajevima i nedoslednost u kontrolnim grupama.

Lek Singulair se može koristiti u toku trudnoće samo ako se proceni da je primena ovog leka apsolutno neophodna.

Dojenje

Ispitivanja na pacovima su pokazala da se montelukast izlučuje u mleko ženki pacova (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li se montelukast ili njegovi metaboliti izlučuju humanim mlekom.

Lek Singulair mogu uzimati dojilje samo ako se proceni da je primena ovog leka apsolutno neophodna.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Singulair nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama. Međutim, pojedinci su prijavljivali pospanost ili vrtoglavicu.

4.8. Neželjena dejstva

Montelukast je procenjivan u sledećim kliničkim ispitivanjima:

- film tablete od 10 mg, kod otprilike 4000 odraslih i adolescenata sa astmom, starosti 15 godina i starijih.
- tablete za žvakanje od 5 mg, kod otprilike 1750 pedijatrijskih pacijenata sa astmom, starosti 6 do 14 godina

Kod pacijenata lečenih montelukastom sledeće, sa lekom povezane, neželjene reakcije u kliničkim studijama su prijavljene često ($\geq 1/100$, $< 1/10$) i sa većom učestalošću u odnosu na pacijente koji su uzimali placebo:

Klasa sistema organa	Odrasli i adolescenti starosti 15 godina i stariji (dve studije koje su trajale 12 nedelja; n=795)	Pedijatrijski pacijenti starosti od 6 do 14 godina (jedna studija od 8 nedelja; n=201) (dve studije od 56 nedelja; n=615)
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol	

U toku dugotrajnog lečenja, u kliničkim ispitivanjima sa ograničenim brojem pacijenata, u trajanju do dve godine kod odraslih pacijenata, i do 12 meseci kod pedijatrijskih pacijenata starosti 6 do 14 godina, bezbednosni profil se nije menjao.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene tokom post-marketingškog praćenja su razvrstane po sistemima organa u tabeli u nastavku teksta. Kategorije učestalosti su određene na osnovu relevantnih kliničkih studija.

Sistem organa	Neželjena reakcija	Kategorija učestalosti*
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjih disajnih puteva†	Veoma često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povećana sklonost ka krvarenju	Retko
	Trombocitopenija	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu	Povremeno
	Hepatička eozinofilna infiltracija	Veoma retko
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji sna uključujući noćne more, nesanicu, somnambulizam, uznemirenost, agitaciju uz agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorna hiperaktivnost (uključujući iritabilnost, nemir, tremor§)	Povremeno
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, tikovi	Retko
	Halucinacije, dezorijentacija, suicidalne misli i ponašanje (suicidalnost), opsesivno-kompulzivni simptomi, disfemija	Veoma retko
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, pospanost, parestezija/hipoestezija, konvulzije	Povremeno
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Retko
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji	Epistaksa	Povremeno
	<i>Churg-Strauss Sindrom (CSS)</i> (videti odeljak 4.4)	Veoma retko
	Pulmonalna eozinofilija	Veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja‡, nauzeja‡, povraćanje‡	Često
	Suvoća usta, dispepsija	Povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane vrednosti transaminaza u serumu (ALT, AST)	Često
	Hepatitis (uključujući holestatski, hepatocelularni i mešovito oštećenje jetre)	Veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip‡	Često
	Pojava modrica, urtikarija, svrab	Povremeno
	Angioedem	Retko
	<i>Erythema nodosum, erythema multiforme</i>	Veoma retko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija, mialgija, uključujući mišićne grčeve	Povremeno
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Enureza kod dece	Povremeno
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija‡	Često
	Astenija/zamor, opšta slabost, edem	Povremeno
*Kategorije učestalosti su definisane za svaku neželjenu reakciju koja je prijavljena u bazi podataka odgovarajućih kliničkih istraživanja. [Veoma česte, ($\geq 1/10$), Česte ($\geq 1/100$, $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma retke ($< 1/10000$)]		

† Ove neželjene reakcije prijavljene kao "veoma česte" kod pacijenata koji su dobijali montelukast, prijavljene su i kao "veoma česte" kod pacijenata koji su dobijali placebo u kliničkim studijama.

‡ Ove neželjene reakcije prijavljene kao "česte" kod pacijenata koji su dobijali montelukast, prijavljene su i kao "česte" kod pacijenata koji su dobijali placebo u kliničkim studijama.

§ Kategorija učestalosti: retka

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kod ispitivanja hroničnih slučajeva astme, montelukast se primenjivao u dozi do 200 mg/dan kod odraslih pacijenata tokom 22 nedelje, a u kratkotrajnim ispitivanjima, montelukast se primenjivao u dozi do 900 mg/dan, tokom jedne nedelje, bez klinički značajnih neželjenih reakcija.

Postoje izveštaji o akutnom predoziranju montelukastom koji su dobijeni na osnovu post-marketingškog iskustva i kliničkih ispitivanja. Ovi izveštaji su uključili odrasle i decu i uzimanje doze do 1000 mg (oko 61 mg/kg kod deteta starosti 42 meseca). Dobijeni klinički i laboratorijski nalazi bili su konzistentni sa bezbednosnim profilom kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. Nije bilo neželjenih reakcija u većini prijavljenih slučajeva predoziranja.

Simptomi predoziranja

Neželjene reakcije koje su se najčešće pojavljivale su bile konzistentne sa bezbednosnim profilom montelukasta i uključivale su abdominalni bol, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

Terapija kod predoziranja

Nisu dostupni specifični podaci o terapiji predoziranja montelukastom. Nije poznato da li je montelukast moguće ukloniti peritonealnom dijalizom, ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se primenjuju u opstruktivnim bolestima disajnih puteva; antagonisti leukotrijenskih receptora

ATC šifra: R03DC03

Mehanizam dejstva

Cisteinil leukotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) predstavljaju potentne inflamatorne eikosanoide koji se oslobađaju iz različitih ćelija uključujući mastocyte i eozinofile. Ovi važni proastmatični medijatori vezuju se za cisteinil leukotrienske receptore (CysLT) koji se kod ljudi nalaze u disajnim putevima i ispoljavaju dejstva kao što su bronhokonstrikcija, sekrecija mukusa, vaskularna permeabilnost i regrutacija eozinofila.

Farmakodinamski efekti

Montelukast predstavlja supstancu aktivnu nakon oralne primene koja se visokim afinitetom i selektivnošću vezuje za CysLT₁ receptor. U kliničkim studijama je pokazano da montelukast inhibira bronhokonstrikciju nastalu usled inhalacije LTD_4 , i to u malim dozama kao što je doza od 5 mg. Bronhodilatacija nastaje u roku od 2 sata od oralno primenjenog leka. Bronhodilatatorni efekt prouzrokovan β -agonistom je aditivan na efekat montelukasta. Lečenje montelukastom inhibira i ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije izazvanu antigenima. Montelukast je, u poređenju sa placebom, smanjio broj eozinofila u perifernoj krvi kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. U posebnoj studiji je pokazano da montelukast značajno smanjuje broj eozinofila u disajnim putevima (mereno u sputumu) i u perifernoj krvi pri čemu se poboljšava klinička kontrola astme.

Klinička efikasnost i bezbednost

U studijama koje su sprovedene na odraslim pacijentima montelukast, u dozi od 10 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom, je pokazao značajno poboljšanje u jutarnjem FEV₁ (10,4% prema 2,7%, u odnosu na početne vrednosti), engl. *AM peak expiratory flow rate* (PEFR) (24,5 L/min prema 3,3 L/min, u odnosu na početne vrednosti), kao i značajno smanjenje u ukupnoj primeni β -agonista (-26,1% prema -4,6% u odnosu na početne vrednosti). Poboljšanje skora simptoma astme u toku dana i noći, koji su prijavljivali pacijenti, bilo je značajno veće u odnosu na placebo.

Studije na odraslim pacijentima pokazale su da montelukast može da poveća klinički efekat inhalacionih kortikosteroida (% promene u odnosu na početne vrednosti za kombinaciju inhalacioni beklometazon plus montelukast prema samom beklometazonu: FEV₁: 5,43% prema 1,04%; upotreba β -agonista: -8,70% prema 2,64%). U poređenju sa inhalacionim beklometazonom (200 mikrograma dva puta dnevno) montelukast je pokazao brži inicijalni odgovor, iako je u studiji koja je trajala 12 nedelja beklometazon obezbedio bolji ukupni efekat lečenja (% promene u odnosu na početne vrednosti za montelukast prema beklometazonu za FEV₁: 7,49% prema 13,3%; upotreba β -agonista: -28,28% prema -43,89%). Međutim, u poređenju sa beklometazonom, kod visokog procenta pacijenata koji su lečeni montelukastom postignut je sličan klinički odgovor (npr. kod 50% pacijenata koji su lečeni beklometazonom postignuto je poboljšanje FEV₁ od oko 11% ili više u odnosu na početne vrednosti, dok je oko 42% pacijenata koji su lečeni montelukastom postiglo isti odgovor).

U studiji na pedijatrijskim pacijentima starosti 6-14 godina koja je trajala 8 nedelja montelukast 5 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom, je značajno poboljšao respiratornu funkciju (FEV₁ 8,71% prema 4,16% u odnosu na početne vrednosti); AM PEFR 27,9 L/min prema 17,8 L/min u odnosu na početne vrednosti) i smanjio primenu β -agonista "po potrebi" (-11,7% prema +8,2% u odnosu na početne nivoe).

U studiji koja je trajala 12 meseci upoređivana je efikasnost montelukasta u odnosu na inhalacioni flutikazon u kontroli astme kod pedijatrijskih pacijenata starosti 6-14 godina koji su imali blagu perzistentnu astmu. Montelukast nije pokazao slabije dejstvo u odnosu na flutikazon u povećanju broja dana bez astme (*rescue free days - RFD*) što je bio primarni parametar efikasnosti u studiji. U proseku, u toku perioda praćenja od 12 meseci procenat dana bez astme je povećan sa 61,6 na 84,0 u grupi koja je uzimala montelukast i sa 60,9 na 86,7 u flutikazon grupi. Razlika među grupama u LS srednjem (LS means – *Least Square Means*) povećanju broja dana bez astme (RFD) bila je statistički značajna (-2,8% sa 95% CI od -4,7, -0,9), ali u okviru predhodno definisanih granica kliničke neinferiornosti.

I montelukast i flutikazon su poboljšali kontrolu astme prema sekundarnim parametrima praćenja u toku 12-mesečne studije:

FEV₁ je povećan sa 1,83 L na 2,09 L u grupi sa montelukastom i sa 1,85 L na 2,14 L u grupi sa flutikazonom. Razlika među grupama u LS srednjem povećanju FEV₁ bila je -0,02 L sa 95% CI od -0,06, 0,02. Srednje povećanje predviđene vrednosti FEV₁ u procentima u odnosu na početne vrednosti bilo je 0,6% u grupi sa montelukastom i 2,7% u grupi koja je lečena flutikazonom. Razlika među grupama u LS srednjoj promeni FEV₁ u odnosu na početne vrednosti u % je bila značajna: -2,2% sa 95% CI od -3,6, -0,7.

Procenat dana u kojima je korišćen β -agonist smanjen je sa 38,0 na 15,4 u grupi sa montelukastom, i sa 38,5 na 12,8 dana u grupi koja je lečena flutikazonom. Razlika između grupa u LS srednjem procentu dana u kojima je korišćen β -agonist bila je značajna: 2,7 sa 95% CI od 0,9, 4,5.

Procenat pacijenata koji su imali napad astme (napad astme je definisan kao period pogoršanja astme koji je zahtevao lečenje oralnim kortikosteroidima, neplaniranu posetu lekaru, posetu službi hitne pomoći ili hospitalizaciju) bio je 32,2 u grupi koja je lečena montelukastom i 25,6 u grupi pacijenata sa flutikazonom; *odds ratio* (95% CI) je bio značajan: 1,38 (1,04, 1,84).

Procenat pacijenata koji su koristili sistemske (uglavnom oralne) kortikosteroide u toku studije bio je 17,8% u grupi sa montelukastom i 10,5% u grupi lečenoj flutikazonom. Razlika između grupa u LS srednjim vrednostima je bila značajna: 7,3% sa 95% CI od 2,9; 11,7.

Značajna redukcija bronhokonstrikcije izazvane naporom (engl. *exercise induced bronchoconstriction* EIB) je pokazana u studiji na odraslim pacijentima koja je trajala 12 nedelja (maksimalni pad FEV₁ bio je 22,33% u montelukast grupi prema 32,40% u placebo grupi; vreme oporavka do 5% u odnosu na početne vrednosti FEV₁ bilo je 44,22 min u montelukast grupi i 60,64 min u placebo grupi). Ovaj efekat bio je konzistentan u toku 12 nedelja trajanja studije. Smanjenje EIB-a je takođe pokazano u kratkotrajnoj studiji na pedijatrijskim pacijentima (maksimalno smanjenje FEV₁ vrednosti je bilo 18,27% prema 26,11%; vreme oporavka do 5% od početne vrednosti FEV₁ je bilo 17,76 min prema 27,98 min). U obe studije efekat je pokazan na kraju doznog intervala pri čemu je doziranje bilo jednom dnevno.

Kod astmatičnih pacijenata osetljivih na aspirin koji su istovremeno dobijali inhalacione i/ili oralne kortikosteroide, lečenje montelukastom u poređenju sa placebo, dalo je značajno poboljšanje u kontroli astme (promena FEV₁ od 8,55% prema -1,74% u odnosu na početne vrednosti i smanjenje ukupne upotrebe β -agonista od -27,78% prema 2,09% u odnosu na početne vrednosti).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Montelukast se brzo resorbuje posle peroralne primene. Za 10 mg film tablete srednja maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže za 3 sata (T_{max}) nakon primene kod odraslih u uslovima gladovanja. Prosečna bioraspoloživost nakon oralne primene je 64%. Standardni obrok ne utiče na bioraspoloživost nakon oralne primene i na C_{max}. Bezbednost i efikasnost su pokazane u kliničkim ispitivanjima u kojima su film tablete od 10 mg primenjivane bez obzira na vreme obroka.

Za tablete za žvakanje od 5 mg C_{max} je dostignuta za 2 sata nakon primene kod odraslih u uslovima gladovanja. Prosečna bioraspoloživost nakon oralne primene je 73%, i smanjuje se na 63% nakon uzimanja standardizovanog obroka.

Distribucija

Montelukast se vezuje više od 99% za proteine plazme. Volumen distribucije u stanju ravnoteže za montelukast je u proseku 8-11 litara. Studije na pacovima koji su tretirani radioobeleženim montelukastom ukazuju da montelukast minimalno prolazi krvno-moždanu barijeru. Pored toga, koncentracije radioobeleženog materijala u tkivima 24 sata posle doziranja su bile minimalne u svim drugim tkivima.

Biotransformacija

Montelukast se intenzivno metaboliše. U studijama sa terapijskim dozama montelukasta, koncentracije metabolita u plazmi se nisu mogle detektovati u stanju ravnoteže ni kod odraslih ni kod dece.

Citohrom P450 2C8 je najznačajniji enzim u metabolizmu montelukasta. Pored toga, CYP 3A4 i 2C9 mogu biti u manjoj meri uključeni u metabolizam montelukasta, iako je pokazano da itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nije uticao na promenu farmakokinetičkih parametara montelukasta kod zdravih ispitanika koji su uzimali 10 mg montelukasta dnevno. Na osnovu rezultata *in vitro* studija na mikrozomima humane jetre

utvrđeno je da terapijske koncentracije montelukasta u plazmi ne inhibiraju citohrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6. Doprinos metabolita u ostvarivanju terapijskog dejstva montelukasta je minimalan.

Eliminacija

Plazma klirens montelukasta kod zdravih odraslih osoba je u proseku 45 mL/min. Posle oralne primene radioaktivno obeleženog montelukasta 86% radioaktivnosti se može detektovati u fecesu prikupljenom tokom 5 dana, i < od 0,2% se detektuje u urinu. Zajedno sa podacima o oralnoj bioraspoloživosti ovi podaci ukazuju da se montelukast i njegovi metaboliti skoro isključivo eliminišu putem žuči.

Karakteristike kod pacijenata

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih osoba ili kod pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre. Nisu sprovedena klinička ispitivanja na pacijentima sa oštećenom funkcijom bubrega. Pošto se montelukast i njegovi metaboliti eliminišu bilijarnim putem pretpostavlja se da nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (Child-Pugh skor >9).

Nakon primene visokih doza montelukasta (20 do 60 puta većih od preporučenih doza za odrasle) uočeno je smanjenje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj efekat nije zapažen nakon primene doze od 10 mg jednom dnevno.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U ispitivanjima toksičnosti kod životinja, uočene su minimalne promene serumskih biohemijskih parametara kao što su vrednosti ALT, glukoze, fosfora i triglicerida, pri čemu su promene bile prolazne prirode. Znaci toksičnosti kod životinja bili su povećano lučenje pljuvačke, gastrointestinalni simptomi, retke stolice i disbalans elektrolita. Javili su se kod primene doza koje su podrazumevale 17 puta veću sistemsku izloženost u odnosu na kliničke doze. Kod majmuna, neželjena dejstva su se javila kod primene doza od 150 mg/kg/dan (> 232 puta veća sistemsku izloženost u odnosu na kliničke doze). U ispitivanjima na životinjama, montelukast nije uticao na plodnost ili reproduktivnu sposobnost kod sistemskog izlaganja koje prevazilazi kliničku sistemsku izloženost više od 24 puta. Blago smanjenje telesne mase kod mladunaca uočeno je u ispitivanju plodnosti ženki pacova, pri 200 mg/kg/dan (> 69 puta veća sistemsku izloženost u odnosu na kliničke doze). U ispitivanjima na kunićima, veća učestalost nekompletne osifikacije, u poređenju sa kontrolnom grupom životinja, uočena je kod sistemske izloženosti > 24 puta veće od sistemske izloženosti pri kliničkom režimu doziranja. Nisu uočene patološke promene kod pacova. Pokazalo se da montelukast prolazi placentalnu barijeru i da se izlučuje u mleku životinja koje doje.

Nije bilo smrtnih slučajeva posle pojedinačne oralne doze montelukast-natrijuma do 5000 mg/kg, kod miševa i pacova (15000 mg/m² kod miševa i 30000 mg/m² kod pacova), što je bila i maksimalna testirana doza. Ova doza je 25000 puta veća od preporučene humane doze za odrasle (bazirano na telesnoj masi odraslog pacijenta od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast nije fototoksičan kod miševa za UVA, UVB ili vidljivi spektar svetlosti, pri dozama od 500 mg/kg/dan (otprilike >200 puta veća sistemsku izloženost u odnosu na kliničke doze).

Montelukast nije pokazao mutagenost kod *in vitro* i *in vivo* testova, niti je bio kancerogenog dejstva kod glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol (E421)

Celuloza, mikrokristalna

Hidroksipropilceluloza (E 463)

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E 172)

Kroskarmeloza-natrijum
Aroma trešnje koja sadrži benzil alkohol (E 1519)
Aspartam (E 951)
Magnezijum-stearat

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je poliamid/PVC/aluminijumski blister, sa 14 tableta za žvakanje.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 blistera sa po 14 tableta za žvakanje (ukupno 28 tableta za žvakanje) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ORGANON D.O.O., Milutina Milankovića 7Đ, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

003542525 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.09.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 03.11.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2025.