

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

TELUKA[®], 10 mg, film tablete
INN: montelukast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 10 mg montelukasta, u obliku montelukast-natrijuma.
Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.
Okrugle, bikonveksne film tablete svetlosmeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek TELUKA je indikovano u terapiji astme, kao dodatna terapija kod pacijenata sa blagom do umerenom perzistentnom astmom, kod kojih nije uspostavljena adekvatna kontrola primenom inhalacionih kortikosteroida i kod kojih primena kratkododelujućih β -agonista "po potrebi" ne obezbeđuje adekvatnu kliničku kontrolu astme. Kod astmatičnih pacijenata kod kojih je primena leka TELUKA indikovana u terapiji astme, lek TELUKA takođe može ublažiti simptome sezonskog alergijskog rinitisa.

Lek TELUKA je indikovano i u profilaksi astme kod koje je predominantna komponenta bronhokonstrikcija izazvana fizičkim naporom (vežbanjem).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Za odrasle i adolescente uzrasta od 15 i više godina, koji imaju astmu ili astmu udruženu sa sezonskim alergijskim rinitisom, preporučena doza je jedna film tableta od 10 mg dnevno, koja se uzima uveče.

Opšte preporuke

Terapijsko dejstvo montelukasta na parametre kontrole astme se javlja u periodu od jednog dana. Potrebno je savetovati pacijente da nastave sa primenom leka čak i kada se postigne kontrola astme, kao i tokom perioda pogoršanja astme. Lek TELUKA se ne sme primenjivati istovremeno sa drugim lekovima koji sadrže istu aktivnu supstancu, montelukast.

Terapija lekom TELUKA u odnosu na druge lekove u terapiji astme:

Lek TELUKA se može dodati već postojećem terapijskom režimu za kontrolu astme.

Inhalacioni kortikosteroidi: Lek TELUKA se može koristiti kao dodatna terapija kada primena inhalacionih kortikosteroida i kratkododelujućih β -agonista „po potrebi" ne obezbeđuje adekvatnu kliničku kontrolu astme. Inhalacioni kortikosteroidi ne smeju biti naglo zamenjeni lekom TELUKA (videti odeljak 4.4).

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti

Nije neophodno prilagođavanje doziranja kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre

Nije neophodno prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka koji se odnose na primenu leka kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Pol

Ista doza leka se primenjuje kod pacijenata oba pola.

Pedijatrijska populacija

Lek TELUKA, film tablete, jačine 10 mg, ne sme se primenjivati kod dece mlađe od 15 godina. Bezbednost i efikasnost montelukast film tableta jačine 10 mg kod dece mlađe od 15 godina nisu utvrđene.

Deca uzrasta od 6 do 14 godina (sve do punih 15 godina)

Za primenu montelukasta u relevantnim indikacijama u ovoj populaciji pacijenata proveriti dostupnost tableta za žvakanje jačine 5 mg.

Deca uzrasta od 2 do 5 godina (sve do punih 6 godina)

Za primenu montelukasta u relevantnim indikacijama u ovoj populaciji pacijenata proveriti dostupnost tableta za žvakanje jačine 4 mg ili montelukast granula jačine 4 mg.

Deca uzrasta od 6 meseci do 1 godine (sve do pune 2 godine)

Za primenu montelukasta u relevantnim indikacijama u ovoj populaciji pacijenata proveriti dostupnost granula jačine 4 mg.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Lek TELUKA se može uzimati nezavisno od obroka (sa ili bez hrane).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili 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 oralnim putem u terapiji akutnog napada astme i da za ovu svrhu uvek imaju dostupan uobičajeni lek za prvu pomoć. Ako dođe do akutnog napada, treba primeniti kratkodelujući inhalacioni β -agonist. Pacijenti treba da se obrate svom lekaru što je pre moguće, ukoliko im je potrebno više inhalacija kratkodelujućim β -agonistima nego obično.

Montelukast ne treba naglo zameniti inhalacionim ili oralnim kortikosteroidima.

Nema podataka koji pokazuju da se doza oralno primenjenih kortikosteroida može smanjiti kod istovremene primene montelukasta.

U retkim slučajevima, kod pacijenata koji se leče antiastmatičnim lekovima, uključujući montelukast, može se javiti sistemska eozinofilija, koju ponekad prate klinički znaci vaskulitisa u sklopu *Churg-Strauss* sindroma, stanja koje se često leči sistemskom primenom kortikosteroida. Ovakvi slučajevi su ponekad bili povezani sa smanjenjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Iako uzročna povezanost antagonizma leukotrijenskih receptora i *Churg-Strauss* sindroma nije utvrđena, lekari bi trebalo da obrate

pažnju ukoliko se kod ovih pacijenata jave eozinofilija, osip u sklopu vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, kardiološke komplikacije i/ili neuropatija. Pacijente kod kojih se razvijaju ovi simptomi treba ponovo pregledati i odrediti im odgovarajuću terapiju.

Terapija montelukastom ne menja potrebu pacijenata sa aspirin-senzitivnom astmom da izbegavaju korišćenje aspirina i drugih nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Zabeleženi su neuropsihijatrijski događaji, kao što su promene u ponašanju, depresija i suicidalnost u svim starosnim grupama koje su uzimale montelukast u svojoj terapiji (videti odeljak 4.8). Simptomi se mogu nastaviti i biti ozbiljni ukoliko se ne prekine sa primenom leka. Zbog toga terapiju treba obustaviti pri pojavi bilo kog neuropsihijatrijskog simptoma. Pacijente i/ili negovatelje treba uputiti na to da obaveste lekara ukoliko dođe do ovih promena.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Montelukast se može primenjivati sa ostalim lekovima koji se rutinski koriste u profilaksi i hroničnoj terapiji astme. U studijama interakcija sa drugim lekovima, preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajne efekte na farmakokinetiku sledećih lekova: teofilin, prednizon, prednizolon, oralni kontraceptivi (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

Površina ispod krive koja prikazuje koncentracije leka u plazmi (PIK) za montelukast se smanjila za približno 40% kod osoba koje su istovremeno uzimale fenobarbiton. S obzirom na to da se montelukast metaboliše putem CYP 3A4, 2C8 i 2C9, potreban je oprez, posebno kod dece, kada se montelukast primenjuje istovremeno sa induktorima CYP 3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbiton i rifampicin.

In vitro studije su pokazale da je montelukast snažan inhibitor CYP2C8 izoenzima. Međutim, podaci dobijeni iz studija o interakcijama između lekova u kojima su bili uključeni montelukast i roziglitazon (probni supstrat predstavnika lekova koji se primarno metabolišu putem CYP 2C8) pokazali su da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da montelukast značajno izmeni metabolizam lekova koji se metabolišu preko ovog enzima (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

In vitro studije su pokazale da je montelukast supstrat enzima CYP2C8, a u manjem obimu i za enzime 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcije lekova, u kojem su ispitivani montelukast i gemfibrozil (inhibitor 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 rutinsko usklađivanje doze montelukasta, ali lekar treba da ima na umu mogućnost povećanja neželjenih reakcija.

Na osnovu podataka iz *in vitro* studija, ne očekuju se klinički značajne interakcije sa manje potentnim inhibitorima CYP2C8 (npr. trimetoprim). Prilikom istovremene primene montelukasta sa itrakonazolom, 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, uključujući malu veličinu uzorka, retrospektivno prikupljanje podataka u određenim slučajevima i nedoslednost u kontrolnim grupama.

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

Dojenje

Studije na pacovima su pokazale da se montelukast izlučuje u mleko ženki pacova (videti odeljak 5.3). Nije poznato da li se montelukast izlučuje u humano mleko.

Montelukast se može koristiti u periodu dojenja samo ako se proceni da je primena leka apsolutno neophodna.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Montelukast nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ipak, kod nekih osoba je zabeležena pojava pospanosti ili vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Montelukast je procenjivan u sledećim kliničkim studijama:

- film tablete od 10 mg, kod oko 4000 odraslih osoba i adolescenata uzrasta 15 godina i više sa astmom;
- film tablete od 10 mg, kod oko 400 odraslih osoba i adolescenata uzrasta 15 godina i više sa astmom i sezonskim alergijskim rinitisom;
- tablete za žvakanje od 5 mg, kod oko 1750 pedijatrijskih pacijenata sa astmom, uzrasta 6 do 14 godina.

Sledeća neželjena dejstva povezana sa primenom leka su često prijavljena ($\geq 1/100$, $< 1/10$) tokom kliničkih ispitivanja kod pacijenata sa astmom lečenih montelukastom i sa većom učestalošću u odnosu na pacijente koji su primali placebo:

Klasifikacija po sistemima organa	Odrasli pacijenti i adolescenti uzrasta 15 godina i stariji (dve studije u trajanju od 12 nedelja; n = 795)	Pedijatrijski pacijenti uzrasta od 6 do 14 godina (jedna studija u trajanju od 8 nedelja; n = 201) (dve studije u trajanju od 56 nedelja; n = 615)
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji	abdominalni bol	

Bezbednosni profil leka se nije menjao tokom produženog lečenja u kliničkim ispitivanjima sa ograničenim brojem pacijenata, u trajanju do 2 godine za odrasle i do 12 meseci za pedijatrijske pacijente uzrasta od 6 do 14 godina.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog praćenja su klasifikovane prema sistemima organa. Kategorije učestalosti su procenjene na osnovu na osnovu relevantnih kliničkih ispitivanja.

Klasifikacija prema sistemima organa	Neželjene reakcije	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih disajnih puteva [†]	veoma često

Poremećaji krvi i limfnog sistema	pojačana 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, agitacija 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	vrtočlavica, pospanost, parestezija/hipoestezija, konvulzije	povremeno
Kardiološki poremećaji	palpitacije	retko
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	epistaksa	povremeno
	<i>Churg-Strauss</i> sindrom (CSS) (videti odeljak 4.4)	veoma retko
	plućna eozinofilija	veoma retko
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja [‡] , mučnina [‡] , povraćanje [‡]	često
	suva usta, dispepsija	povremeno
Hepatobilijarni poremećaji	povećane vrednosti transaminaza u serumu (ALT, AST)	često
	hepatitis (uključujući holestatska, hepatocelularna i kombinovana oštećenja jetre)	veoma retko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip [‡]	često
	pojava modrica, urtikarija, svrab	povremeno
	angioedem	retko
	<i>Erythema nodosum</i> , <i>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
<p>*Kategorija učestalosti: učestalost definisana za svaku neželjenu reakciju je u skladu sa učestalosti prijavljenom u kliničkim studijama: <i>veoma često</i> ($\geq 1/10$), <i>često</i> ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), <i>povremeno</i> ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), <i>retko</i> ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), <i>veoma retko</i> ($< 1/10000$).</p> <p>†- ova neželjena reakcija, prijavljena kao <i>veoma česta</i> kod pacijenata koji su uzimali montelukast, bila je zabeležena sa istom učestalošću kod pacijenata koji su u kliničkim studijama dobijali placebo.</p> <p>‡- ova neželjena reakcija, prijavljena kao <i>česta</i> kod pacijenata koji su uzimali montelukast, bila je zabeležena sa istom učestalošću kod pacijenata koji su u kliničkim studijama dobijali placebo.</p> <p>§ Kategorija učestalosti: <i>retko</i>.</p>		

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

U studijama kod odraslih pacijenata sa hroničnom astmom, montelukast je primenjivan u dozama do 200 mg/dan tokom 22 nedelje, a u kratkoročnim studijama u trajanju oko jedne nedelje, primenjivan je u dozama i do 900 mg/dan, bez pojave klinički značajnih neželjenih reakcija.

Postoje izveštaji o akutnoj predoziranosti tokom postmarketinškog praćenja i iz kliničkih studija sa montelukastom. Ovi izveštaji uključuju podatke kod odraslih i dece sa dozom do 1000 mg (u proseku 61 mg/kg kod deteta starog 42 meseca). Klinički i laboratorijski nalazi bili su u skladu sa bezbednosnim profilom leka primenjenog kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. Nije bilo neželjenih reakcija u većini prijavljenih slučajeva predoziranja.

Simptomi predoziranja

Najučestalije neželjene reakcije bile su u skladu sa bezbednosnim profilom montelukasta i uključivale su abdominalni bol, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

Terapija predoziranja

Nisu dostupni specifični podaci o terapiji predoziranja montelukastom. Nije poznato da li se montelukast može eliminisati peritonealnom dijalizom ili hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

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

ATC šifra: R03DC03

Mehanizam dejstva

Cisteinil leukotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) su snažni inflamatorni eikozanoidi koje oslobađaju različite ćelije, uključujući mastocite i eozinofile. Ovi važni proastmatični medijatori se vezuju za cisteinil leukotrienske receptore (CysLT). CysLT tip-1 ($CysLT_1$) receptor se kod ljudi nalazi u disajnim putevima (uključujući ćelije glatke muskulature i makrofage disajnih puteva) i u drugim proinflamatornim ćelijama (uključujući eozinofile i određene matične ćelije mijeloidne loze). CysLTs su povezani sa patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Kod astme, u dejstva posredovana leukotrijenima spadaju bronhokonstrikcija, mukozna sekrecija, vaskularna permeabilnost i mobilizacija eozinofila. Kod alergijskog rinitisa, CysLT se oslobađaju iz nazalne mukoze nakon izlaganja alergenu, tokom reakcije, kako rane tako i kasne faze, i udruženi su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazano je da intranazalna izloženost CysLTs povećava rezistenciju nazalnih disajnih puteva, kao i simptome nazalne opstrukcije.

Farmakodinamski efekti

Montelukast je supstanca, aktivna nakon oralne primene, koja se sa visokim afinitetom i selektivnošću vezuje za $CysLT_1$ receptor. U kliničkim studijama je pokazano da montelukast inhibira bronhokonstrikciju nastalu usled inhalacije LTD_4 u malim dozama, kao što je doza od 5 mg. Bronhodilatacija se javlja u roku od 2 sata nakon oralne primene leka. Bronhodilatatorni efekat prouzrokovan β -agonistom je aditivan na efekat montelukasta. Lečenje montelukastom inhibira i ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije izazvanu antigenima. Montelukast, u poređenju sa placebom, smanjuje broj eozinofila u perifernoj krvi kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata. U posebnoj studiji je pokazano da terapija montelukastom 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 sprovedenim na odraslim pacijentima, montelukast 10 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebom, pokazao je značajno poboljšanje u jutarnjem forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi - FEV_1 (10,4% naspram 2,7% promena u odnosu na početne vrednosti), jutarnjem maksimalnom ekspiratornom protoku (AM PEF) (24,5 L/min naspram 3,3 L/min, promena u odnosu na početne vrednosti) i značajno smanjenje ukupne primene β -agonista (-26,1% naspram -4,6% promena u odnosu na početne vrednosti). Poboljšanje skora simptoma astme u toku dana i noći, koji su prijavljivali pacijenti, bilo je značajno veće u poređenju sa placebom.

Studije na odraslim pacijentima su pokazale da montelukast može pojačati klinički efekat inhalacionih kortikosteroida (% promena u odnosu na početno stanje za kombinaciju inhalacionog beklometazona i montelukasta u odnosu na sam beklometazon za FEV_1 : 5,43% naspram 1,04%; upotreba β -agonista: -8,70% naspram 2,64%). U poređenju sa inhalacionim beklometazonom (200 mikrograma dva puta dnevno raspršivačem), montelukast je pokazao znatno brži inicijalni odgovor, iako je u studiji koja je trajala 12 nedelja, beklometazon obezbedio bolji prosečni efekat lečenja (% promena u odnosu na početne vrednosti za montelukast u odnosu na beklometazon za FEV_1 : 7,49% naspram 13,3%; primena β agonista: -28,28% naspram -43,89%). Međutim, u poređenju sa beklometazonom, kod velikog procenta pacijenata koji su lečeni montelukastom postignut je sličan klinički odgovor (npr. kod 50% pacijenata koji su lečeni beklometazonom, postignuto je poboljšanje FEV_1 za oko 11% ili više u odnosu na početne vrednosti, dok je isti efekat postignut kod približno 42% pacijenata lečenih montelukastom).

Sprovedeno je kliničko ispitivanje da bi se procenila primena montelukasta u simptomatskoj terapiji sezonskog alergijskog rinitisa, kod odraslih pacijenata i adolescenata uzrasta 15 godina i starijih, koji boluju

od astme udružene sa sezonskim alergijskim rinitisom. U ovoj studiji, montelukast film tablete od 10 mg primenjene jednom dnevno, dovele su do statistički značajnog poboljšanja u skor *dnevnih simptoma rinitisa*, u poređenju sa placebo. Skor *dnevnih simptoma rinitisa* je prosečna vrednost skora *dnevnih nazalnih simptoma* (srednja vrednost nazalne kongestije, rinoreje, kihanja, svraba u nosu) i skora *noćnih simptoma* (srednja vrednost nazalne kongestije nakon buđenja, teškoće pri uspavlivanju, kao i učestalost noćnog buđenja). Ukupna procena alergijskog rinitisa od strane samih pacijenata i lekara bila je znatno poboljšana u poređenju sa placebo. Procena efikasnosti lečenja astme nije bila primarni cilj ove studije.

U osmonedeljnoj studiji na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 6 do 14 godina, montelukast u dozi od 5 mg jednom dnevno, značajno je poboljšao respiratornu funkciju u poređenju sa placebo (FEV₁ 8,71% naspram 4,16% promena u odnosu na početne vrednosti; AM PEF_R 27,9 L/min naspram 17,8 L/min promena u odnosu na početne vrednosti) i smanjio primenu β-agonista „po potrebi“ (-11,7% naspram +8,2% promena u odnosu na početne vrednosti).

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

Kod pacijenata sa astmom koji su preosetljivi na aspirin, a koji su istovremeno primali inhalacione kortikosteroide i/ili oralne kortikosteroide, lečenje montelukastom je dovelo do značajnog poboljšanja u kontroli astme u poređenju sa placebo (FEV₁ 8,55% naspram -1,74% promena u odnosu na početne vrednosti i smanjenje ukupne primene β-agonista -27,78% naspram 2,09% promena u odnosu na početne vrednosti).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Montelukast se brzo resorbuje nakon oralne primene. Za film tabletu od 10 mg srednja maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) se postiže za 3 sata (T_{max}) kod odraslih nakon primene leka natašte. Prosečna bioraspoloživost nakon oralne primene iznosi 64%. Pri oralnoj primeni leka standardni obrok ne utiče na njegovu bioraspoloživost i C_{max}. Bezbednost i efikasnost su pokazani u kliničkim studijama u kojima su film tablete od 10 mg primenjivane nezavisno od vremena obroka.

Kod tableta za žvakanje od 5 mg, C_{max} se dostiže za 2 sata kod odraslih nakon primene natašte. Prosečna bioraspoloživost nakon oralne primene je 73% i smanjuje se na 63% nakon uzimanja standardnog obroka.

Distribucija

Montelukast se više od 99% vezuje 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 na minimalan prolazak krvno-moždane barijere. Pored toga, koncentracije radioobeleženog materijala su bile minimalne u svim ostalim tkivima 24 časa nakon doziranja.

Biotransformacija

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

Citohrom P450 2C8 je glavni enzim uključen u metabolizam montelukasta. Dodatno, CYP 3A4 i 2C9 mogu imati manje udela u metabolizmu, iako je pokazano da itakonazol, inhibitor CYP 3A4, ne utiče na farmakokinetičke parametre montelukasta kod zdravih ispitanika koji su primali 10 mg dnevno. *In vitro* studije na mikrozomima humane jetre su pokazale da terapijske koncentracije montelukasta u plazmi ne

inhibiraju citohrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita terapijskom dejstvu montelukasta je minimalan.

Eliminacija

Plazma klirens montelukasta u proseku iznosi 45 mL/min kod zdravih odraslih osoba. Nakon oralne primene radioobeležnog montelukasta, 86% radioaktivnosti se može detektovati u fecesu prikupljenom tokom 5 dana i manje od 0,2% se detektuje u urinu. Ako se uzme u obzir i procenjena bioraspoloživost montelukasta nakon oralne primene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti skoro isključivo eliminišu putem žuči.

Posebne kategorije pacijenata

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starih osoba ili pacijenata sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre. Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da se montelukast i njegovi metaboliti eliminišu putem žuči, ne predviđa se da će biti potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* skor > 9).

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti kod životinja, uočene su minimalne promene u serumskim vrednostima biohemijskih parametara kao što su koncentracija ALT, glukoze, fosfora i triglicerida, koje su bile prolazne prirode. Znaci toksičnosti kod životinja bili su hipersalivacija, gastrointestinalni simptomi, retke stolice i poremećaj ravnoteže elektrolita. Ovi poremećaji javljali su se pri doziranju koje je dovelo do 17 puta veće sistemske izloženosti od one koja se javlja pri primeni kliničkih doza. Kod majmuna, neželjena dejstva su se javila pri dozama od 150 mg/kg/dan (> 232 puta veća sistemska izloženost od one viđene kod primene kliničke doze). U studijama na životinjama, montelukast nije imao uticaja na plodnost ili reproduktivnu sposobnost prilikom sistemske izloženosti leku > 24 puta većoj od sistemske izloženosti pri upotrebi kliničke doze. Blago smanjenje telesne mase kod mladunaca uočeno je u ispitivanju plodnosti ženki pacova, pri primeni doza od 200 mg/kg/dan (> 69 puta veća sistemska izloženost nego pri primeni kliničke doze). U studijama na kunićima, uočena je veća učestalost nepotpune osifikacije u poređenju sa kontrolnom grupom životinja, koja se javila kod sistemske izloženosti 24 puta veće od sistemske izloženosti pri kliničkom režimu doziranja. Nisu primećene abnormalnosti kod pacova. Pokazano je da montelukast prolazi placentalnu barijeru i izlučuje se u mleko životinja.

Nije bilo smrtnih ishoda nakon primene pojedinačne oralne doze montelukast-natrijuma pri dozama do 5000 mg/kg, kod miševa i pacova (15000 mg/m² kod miševa i 307000 mg/m² kod pacova), što je i maksimalna testirana doza. Ova doza je 25000 puta veća od preporučene dnevne doze za odrasle osobe (izračunato za odraslu osobu telesne mase od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast nije fototoksičan kod miševa za UVA, UVB ili vidljivi spektar svetlosti, pri dozama do 500 mg/kg/dan (približno > 200 puta u odnosu na sistemska izloženost).

U *in vitro* i *in vivo* testovima montelukast nije ispoljio mutageni niti karcinogeni potencijal kod glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Kroskarmeloza-natrijum;

Hidroksipropilceluloza;
Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Opadry AMB TAN (80W27179):

Polivinilalkohol;
Titan-dioksid;
Talk;
Gvožđe(III)-oksid, žuti (E172);
Lecitin;
Ksantan guma;
Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);
Gvožđe(III)-oksid, crni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je OPA/ALU/PVC-ALU/PVC blister, u kome se nalazi 7 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 4 blistera sa po 7 film tableta (ukupno 28 film tableta) 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

GALENKA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03075-22-001

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

Datum prve dozvole: 22.11.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.08.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2023.

