

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Alvokast[®], 5 mg, tablete za žvakanje

INN: montelukast

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži 0,30 mg aspartama (E 951) po tableti.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

Ružičaste, okrugle, bikonveksne tablete, dimenzija: 9,0 mm ± 0,1 mm i debljina: 4,6 mm ± 0,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

- Lek Alvokast indikovano je u terapiji astme, kao dodatna terapija kod pacijenata sa blagom do umerenom perzistentnom astmom, koja nije adekvatno kontrolisana inhalacionim kortikosteroidima i kod kojih primena kratkododelujućih β -agonista „po potrebi“ ne obezbeđuje odgovarajuću kliničku kontrolu astme.
- Lek Alvokast, takođe, može da predstavlja alternativnu opciju terapiji niskim dozama inhalacionih kortikosteroida kod pacijenata sa blagom perzistentnom astmom, koji u anamnezi nisu imali nedavne ozbiljne napade astme koji su zahtevali oralnu primenu kortikosteroida, i kod pacijenata za koje se pokazalo da nisu sposobni da koriste inhalacione kortikosteroide (videti odeljak 4.2).
- Lek Alvokast je indikovano i 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 za žvakanje od 5 mg dnevno, koja se uzima uveče. Nije neophodno prilagođavanje doziranja u okviru ove uzrasne grupe pacijenata.

Opšte preporuke

Terapijsko dejstvo leka Alvokast na parametre koji pokazuju kontrolu astme pojavljuje se u toku jednog dana. Pacijente treba savetovati da nastave sa primenom leka Alvokast i onda kada se postigne kontrola astme, kao i tokom perioda pogoršanja astme.

Lek Alvokast kao alternativna terapijska opcija niskim dozama inhalacionih kortikosteroida za terapiju kod pacijenata sa blagom perzistentnom astmom:

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija kod pacijenata sa umerenom perzistentnom astmom. Primena montelukasta kao alternative terapiji niskim dozama inhalacionih kortikosteroida kod dece sa blagom perzistentnom astmom razmatra se samo kod pacijenata koji u anamnezi nisu imali skorije 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, noćnih simptoma češće nego dva puta mesečno, ali ređe nego jednom nedeljno, uz normalnu funkciju pluća između epizoda. Ako se praćenjem ne postigne zadovoljavajuća kontrola astme (obično tokom mesec dana), razmatra se mogućnost dodatne ili druge antiinflamatorne terapije zasnovane na stepenastom pristupu u terapiji astme. Potrebna je periodična evaluacija kontrole astme.

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

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

Napomena: Za primenu montelukasta kod odraslih (uključujući i starije pacijente) i adolescenata od 15 i više godina predviđene su film tablete jačine 10 mg.

Posebne populacije 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

Isto doziranje leka se primenjuje kod pacijenata muškog i ženskog pola.

Pedijatrijska populacija

Nemojte davati lek Alvokast, 5 mg, tablete za žvakanje, deci mlađoj od 6 godina. Bezbednost i efikasnost tableta za žvakanje montelukasta od 5 mg, nisu utvrđene kod dece mlađe od 6 godina.

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

Za primenu montelukasta u ovoj populaciji pacijenata predviđene su tablete za žvakanje jačine 4 mg ili montelukast granule od 4 mg.

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

Za primenu montelukasta u ovoj populaciji pacijenata predviđene su granule od 4 mg.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu primenu.

Tablete treba sažvakati pre gutanja. Tablete za žvakanje treba uzeti bar 1 sat pre ili 2 sata nakon konzumiranja hrane (videti odeljak 5.2).

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 montelukast namenjen za oralnu upotrebu nikada ne koriste za lečenje akutnih napada astme i da za ovu svrhu imaju uvek spremnu odgovarajuću terapiju. Ukoliko se javi akutni napad,

potrebno je koristiti inhalacione kratkododelujuće β -agoniste. Pacijenti treba, što je pre moguće, da potraže savet lekara ukoliko im je potrebno da više puta inhaliraju kratkododelujuće β -agoniste nego što je to uobičajeno.

Inhalacioni ili oralni kortikosteroidi ne smeju naglo da budu zamenjeni montelukastom.

Nema podataka koji ukazuju da doza oralnih kortikosteroida može biti smanjena u slučaju istovremene primene montelukasta.

U retkim slučajevima, kod pacijenata na terapiji antiastmatičnim lekovima, uključujući i montelukast, može se javiti sistemska eozinofilija koju ponekad prate klinički znaci vaskulitisa, što odgovara *Churg-Strauss* sindromu, stanju koje se često leči sistemskom primenom kortikosteroida. Ovi slučajevi su ponekad udruženi sa smanjenjem doze ili ukidanjem terapije oralnim kortikosteroidima. Iako uzročna povezanost sa antagonistima leukotrijenskih receptora nije potvrđena lekari treba da budu na oprezu ukoliko se kod pacijenta jave eozinofilija, osip sa simptomima vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatija. Pacijente kod kojih se pojave ovi simptomi, treba ponovo pregledati i odrediti odgovarajuću terapiju.

Terapija montelukastom ne menja potrebu pacijenata sa astmom izazvanom aspirinom, da izbegavaju uzimanje aspirina i ostalih nesteroidnih antiinflamatornih lekova.

Neuropsihijatrijski događaji su prijavljeni kod odraslih, adolescenata i dece koji su uzimali Alvokast (videti odeljak 4.8.). Pacijenti i lekari treba da budu na oprezu zbog mogućnosti pojave neuropsihijatrijskih događaja. Pacijente i/ili negovatelje treba uputiti da obaveste svog lekara ukoliko se pojave takve promene. Lekari koji propisuju lek treba pažljivo da procene rizike i koristi od nastavka lečenja lekom Alvokast u slučaju pojave takvih događaja.

Aspartam

Lek sadrži aspartam. Jedna tableta za žvakanje sadrži 0,30 mg aspartama. Aspartam je izvor fenilalanina. Moguće štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Montelukast se može koristiti sa drugim lekovima koji se rutinski koriste u profilaksi i dugotrajnoj terapiji astme. U studijama interakcija sa drugim lekovima, preporučene kliničke doze montelukasta nisu imale klinički značajan uticaj na farmakokinetiku sledećih lekova: teofilina, prednizona, prednizolona, oralnih kontraceptivnih lekova (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina i varfarina.

Površina ispod krive (PIK) montelukasta je bila smanjena za približno 40% kod pacijenata koji su istovremeno koristili fenobarbital. S obzirom na to da se montelukast metaboliše preko enzima CYP 3A4, 2C8 i 2C9, potreban je oprez, posebno kod dece, kada se istovremeno primenjuje 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. Ipak, podaci iz kliničkih studija ispitivanja interakcija među lekovima, koje su uključivale montelukast i rosiglitazon (predstavnik lekova koji se prvenstveno metaboliše preko CYP 2C8), su pokazale da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Iz tog razloga, se ne očekuje da montelukast ima značajan uticaj na metabolizam lekova koji se metabolišu preko ovog enzima (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 kliničkim studijama 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 sa drugim snažnim inhibitorima CYP 2C8, nije potrebno prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta, ali lekari moraju da budu svesni potencijalne pojave većeg broja neželjenih reakcija.

Na osnovu *in vitro* podataka, klinički značajne interakcije sa manje potentnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprimom) se ne očekuju. Istovremena primena montelukasta sa itrakonazolom, snažnim inhibitorom CYP 3A4, nije dovela do značajnog povećanja sistemske izloženosti montelukastu.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama nisu ukazale na štetan uticaj montelukasta na trudnoću ili embrio-fetalni razvoj.

Ograničeni podaci iz dostupnih registara praćenja trudnoća ne ukazuju na uzročnu povezanost između primene montelukasta i malformacija (npr. defekti udova) koje su postmarketinški širom sveta retko prijavljivane.

Lek Alvokast se može koristiti u trudnoći samo ukoliko se proceni da je njegova upotreba apsolutno neophodna.

Dojenje

Studije na pacovima su pokazale da se montelukast izlučuje u mleko (*videti odeljak 5.3*). Nije poznato da li se montelukast/metaboliti izlučuje u majčino mleko.

Lek Alvokast se može koristiti u periodu dojenja samo ukoliko se proceni da je to apsolutno neophodno.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Montelukast nema nikakav ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost pacijenata da upravljaju vozilima i rukuju mašinama. Ipak, kod nekih osoba je zabeležena pojava pospanosti ili vrtoglavice.

4.8. Neželjena dejstva

Montelukast je procenjivan u sledećim kliničkim ispitivanjima:

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

Sledeća neželjena dejstva vezana za upotrebu leka u kliničkim studijama su prijavljivana kao česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) kod pacijenata lečenih montelukastom i sa većom incidencom nego kod onih lečenih placebo:

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

Uz produženo lečenje, u kliničkim studijama sa ograničenim brojem pacijenata, u trajanju do 2 godine kod odraslih, i do 12 meseci kod pedijatrijske populacije uzrasta od 6 do 14 godina, bezbednosni profil se nije menjao.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Neželjene reakcije prijavljene tokom post-marketinškog praćenja su razvrstane po sistemima organa u tabeli ispod. Učestalost neželjenih dejstava je bazirana na relevantnim kliničkim studijama.

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost*
Infekcije i infestacije	Infekcije gornjih respiratornih puteva [†]	Veoma česta
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Povećana sklonost ka krvarenju	Retka
	Trombocitopenija	Veoma retka
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti	Povremena

	uključujući anafilaksu	
	Hepatička eozinofilna infiltracija	Veoma retka
Psihijatrijski poremećaji	Poremećaji sna, uključujući noćne more, insomnija, somnambulizam, anksioznost, agitacija uključujući agresivno ili neprijateljsko ponašanje, depresija, psihomotorna hiperaktivnost (uključujući iritabilnost, nemir, tremor [§])	Povremena
	Poremećaj pažnje, oštećenje pamćenja, tikovi	Retka
	Halucinacije, dezorijentacija, suicidalne misli i ponašanje (suicidalnost)	Veoma retka
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica, pospanost, parestezija/hipoestezija, konvulzije	Povremena
Kardiološki poremećaji	Palpitacije	Retka
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Epistaksa	Povremena
	<i>Churg-Strauss</i> sindrom (CSS) (<i>Videti odeljak 4.4</i>)	Veoma retka
	Plućna eozinofilija	Veoma retka
Gastrointestinalni poremećaji	Dijareja [‡] , mučnina [‡] , povraćanje [‡]	Česta
	Suva usta, dispepsija	Povremena
Hepatobilijarni poremećaji	Povećane vrednosti transaminaza u serumu (ALT,AST)	Česta
	Hepatitis (uključujući holestatski, hepatocelularni i mešoviti tip oštećenja jetre)	Veoma retka
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip [†]	Česta
	Modrice, urtikarija, svrab	Povremena
	Angioedem	Retka
	<i>Erythema nodosum, erythema multiforme</i>	Veoma retka
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgija, mijalgija uključujući i grčeve mišića	Povremena
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Enureza kod dece	Povremena
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija [‡]	Česta
	Astenija/ umor, malaksalost, edem	Povremena
<p>* Učestalost u koju su svrstane neželjene reakcije je definisana na osnovu prijavljene učestalosti u kliničkim ispitivanjima: Veoma česta ($\geq 1/10$); Česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Veoma retka ($< 1/10000$).</p> <p>[†]Ovo neželjeno dejstvo, prijavljeno kao veoma često u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su uzimali montelukast je sa istom učestalošću prijavljeno i kod pacijenata na placebo.</p> <p>[‡] Ovo neželjeno dejstvo, prijavljeno kao često u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata koji su uzimali montelukast je sa istom učestalošću prijavljeno i kod pacijenata na placebo.</p> <p>[§] Učestalost: retko</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 sa pacijentima sa hroničnom astmom, montelukast se primenjivao u dozama do 200 mg/dan kod odraslih pacijenata u trajanju od 22 nedelje i u kratkotrajnim studijama, u dozama do 900 mg/dan, u proseku oko nedelju dana, bez klinički značajnih neželjenih reakcija.

Bilo je slučajeva akutne predoziranosti, koji su dobijeni na osnovu postmarketinškog iskustva i kliničkih studija sa montelukastom. Ovi slučajevi su uključili odrasle i decu i primenu doze do 1000 mg (oko 61 mg/kg kod deteta uzrasta 42 meseca). Klinički i laboratorijski nalazi su bili 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 javljale su bile konzistentne sa bezbednosnim profilom montelukasta i uključivale su bol u abdomenu, somnolenciju, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

Terapija predoziranja

Nema dostupnih specifičnih podataka o lečenju predoziranja montelukastom. Nije poznato da li se montelukast može 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 leukotrijeni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) su snažni inflamatorni eikosanoidi koji se oslobađaju iz različitih ćelija, uključujući mastocite i eozinofile. Ovi snažni proastmatični medijatori vezuju se za cisteinil leukotrijenske (CysLT) receptore, koji se nalaze u disajnim putevima ljudi uzrokujući bronhokonstrikciju, mukoznu sekreciju, vaskularnu permeabilnost i mobilizaciju eozinofila.

Farmakodinamsko dejstvo

Montelukast je supstanca aktivna nakon oralne primene koja se sa visokim afinitetom i selektivnošću vezuje za CysLT₁ receptor. U kliničkim studijama je pokazano da montelukast inhibira bronhokonstrikciju nastalu usled inhalacije LTD₄, i to u malim dozama, kao što je doza od 5 mg. Bronhodilatacija nastaje u roku od 2 sata od oralno primenjenog leka. Bronhodilatatorni efekat prouzrokovan β-agonistom je aditivan na efekat montelukasta. Lečenje montelukastom inhibira i ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije izazvanu antigenima. Montelukast je, u poređenju sa placebo, smanjio broj eozinofila u perifernoj krvi i kod odraslih i kod pedijatrijskih pacijenata. U posebnoj studiji, montelukast je doveo do značajnog smanjenja eozinofila u disajnim putevima (mereno u sputumu) i u perifernoj krvi, i poboljšanja kliničke kontrole astme.

Klinička efikasnost i bezbednost

U studijama koje su sprovedene na odraslim pacijentima montelukast, u dozi od 10 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebo, je pokazao značajno poboljšanje u jutarnjem forsiranom ekspiratornom volumenu u prvoj sekundi- FEV₁ (10,4% vs 2,7% promene u odnosu na početne vrednosti), jutarnji vršni ekspiratorni protok (AM PEFr) (24,5 L/min vs 3,3 L/min promene u odnosu na početne vrednosti) i značajno smanjenje ukupne primene β-agonista (-26,1% vs -4,6% promene u odnosu na početne vrednosti). Poboljšanje skora simptoma astme u toku noći i dana, prijavljeno od strane pacijenata, bilo je značajno veće u poređenju sa placebo.

Studije na odraslim pacijentima pokazale su da montelukast može da poveća klinički efekat na efekat inhalacionih kortikosteroida (% promene, u odnosu na početne vrednosti, za kombinaciju inhalacionog beklometazona i montelukasta vs sam beklometazon za FEV₁: 5,43% vs 1,04%; upotreba β-agonista: -8,70% vs 2,64%). U poređenju sa inhalacionim beklometazonom (200 mikrograma dva puta dnevno raspršivačem) 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 vs beklometazon za FEV₁: 7,49% vs 13,3%; upotreba β-agonista: -28,28% vs -43,89%). Ipak, 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 FEV₁ za oko 11% ili više, u poređenju sa početnim vrednostima, dok je isti efekat postignut kod 42% pacijenata lečenih montelukastom).

U 8-nedeljnoj studiji kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 14 godina, montelukast u dozi od 5 mg jednom dnevno, u poređenju sa placebo je značajno popravio respiratornu funkciju (FEV₁ 8,71% vs 4,16% promene u odnosu na početne vrednosti; AM PEFr 27,9 L/min vs 17,8 L/min promene u poređenju sa početnim vrednostima) i smanjio primenu β-agonista "po potrebi" (-11,7% vs +8,2% promene u poređenju sa početnim vrednostima).

U 12-mesečnoj studiji u kojoj je poređena efikasnost montelukasta i inhalacionog flutikazona u kontroli astme kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 14 godina sa blagom perzistentnom astmom, montelukast nije bio inferioran u poređenju sa flutikazonom u povećanju procenta broja dana bez astme, što je bio primarni parametar praćenja 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 grupi na flutikazonu. Razlika među grupama, u povećanju srednjih vrednosti najmanjeg kvadrata procenta broja dana bez astme je bila statistički značajna (-2,8% sa 95% CI od -4,7 , -0,9), ali u okviru unapred 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 između grupa u povećanju srednjih vrednosti najmanjih kvadrata FEV₁ bila je -0,02 L sa 95% CI od -0,06 , 0,02. Srednja vrednost povećanja, od početnih vrednosti u procentima predviđenog FEV₁ bila je 0,6% u grupi sa montelukastom i 2,7% u grupi koja je lečena flutikazonom. Razlika između srednjih vrednosti najmanjih kvadrata, u odnosu na početnu vrednost i procenata predviđenog FEV₁ je bila značajna: -2,2% sa 95% CI od -3,6 , -0,7.

- Procenat dana u kojima je korišćen β-agonista 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 srednjim vrednostima najmanjih kvadrata procenata dana u kojima je korišćen β-agonista je bila 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) je bio 32,2 u grupi koja je lečena montelukastom i 25,6 u grupi pacijenata na flutikazonu. Odnos između grupa (95%) je bio značajan: jednak sa 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 srednjim vrednostima najmanjih kvadrata je bila značajna: 7,3% sa 95% CI od 2,9 , 11,7.

Značajna redukcija bronhokonstrikcije izazvane naporom je pokazana u 12-nedeljnoj studiji sprovedenoj na odraslim pacijentima (maksimalni pad u FEV₁ za montelukast je bio 22,33% vs 32,40% kod placeba; vreme oporavka do 5% od početnih vrednosti FEV₁ bilo je 44,22 minuta u montelukast grupi, u poređenju sa 60,64 minuta u placebo grupi). Ovaj efekat je bio konzistentan u periodu tokom 12 nedelja studije. Redukcija

bronhokonstrikcije izazvane naporom je, takođe, dokazana i u kratkotrajnoj studiji sa pedijatrijskim pacijentima (maksimalni pad u FEV₁ 18,27% vs 26,11%; vreme oporavka do 5% početnih vrednosti FEV₁ bilo je 17,76 min vs 27,98 min). U obe studije efikasnost je bila potvrđena na kraju ispitivanog intervala sa doziranjem jednom dnevno.

Kod pacijenata sa astmom koji su preosetljivi na aspirin, i koji su se istovremeno primali inhalacione kortikosteroide i/ili oralne kortikosteroide, lečenje montelukastom, u poređenju sa placebom, dovelo je do značajnog poboljšanja u kontroli astme (FEV₁ 8,55% vs -1,74%, u poređenju sa početnim vrednostima i smanjenje ukupne upotrebe β-agonista -27,78% vs 2,09%, u poređenju sa početnim vrednostima).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Montelukast se brzo resorbuje nakon oralne primene. Za 10 mg film tablete 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 je 64%. Pri oralnoj primeni leka standardan obrok ne utiče na njegovu bioraspoloživost i 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 kod odraslih nakon primene leka natašte. Prosečna bioraspoloživost je 73% i standardnim obrokom se smanjuje na 63%.

Distribucija

Montelukast se u procentu većem od 99% vezuje za proteine plazme. Volumen distribucije u stanju ravnoteže je prosečno 8-11 litara. Studije na pacovima sa radioobeleženim montelukastom ukazuju da on minimalno prolazi kroz krvno-moždanu barijeru. Pored toga, koncentracije radioobeleženog materijala 24 sata posle primene doze su bile minimalne u svim ostalim 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 glavni enzim u metabolizmu montelukasta. Pored njega 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 *in vitro* studija na mikrozomima humane jetre utvrđeno je da terapijske koncentracije montelukasta ne inhibiraju citohrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita terapijskom dejstvu montelukasta je minimalan.

Eliminacija

Plazma klirens montelukasta kod zdravih odraslih osoba je u proseku 45 mL/min. Posle oralne primene radioobeleženog montelukasta 86% radioaktivnosti se može detektovati u fecesu prikupljenom tokom 5 dana, i manje od 0,2% 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.

Karakteristike pacijenata

Nije neophodno podešavanje doza kod starijih ili osoba sa blagom do umerenom insuficijencijom jetre. Nisu rađene studije kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da se montelukast i njegovi metaboliti eliminišu preko žuči, smatra se da nije potrebno podešavanje doza kod oštećenja funkcije bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta kod pacijenata sa teškom insuficijencijom jetre (*Child-Pugh* skor >9).

Nakon primene visokih doza montelukasta (20 i 60 puta veće od preporučenih doza kod odraslih), primećeno je snižavanje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj efekat nije primećen pri preporučenim dozama 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 koncentracija ALT, glukoze, fosfora i triglicerida, pri čemu su promene bile prolazne prirode. Znaci toksičnosti kod životinja su bili povećano lučenje pljuvačke, gastrointestinalni simptomi, retke stolice i disbalans elektrolita. 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 javljala pri dozama od 150 mg/kg/dan (više od 232 puta veća sistemska izloženost od one viđene kod primene kliničke doze). U studijama na životinjama, montelukast nije imao uticaja na plodnost ili reproduktivne sposobnosti prilikom sistemske izloženosti leku više od 24 puta većoj od sistemske izloženosti pri upotrebi kliničke doze. Blago smanjenje telesne mase mladunaca je primećeno u ispitivanju plodnosti ženki pacova, pri primeni doza od 200 mg/kg/dan (> 69 puta veća od kliničke sistemske izloženosti). U studijama na kunićima, veća učestalost nekompletne osifikacije, u poređenju sa kontrolnom grupom, je primećena prilikom sistemske izloženosti >24 puta većoj od one pri primeni kliničkih doza. Nisu primećene abnormalnosti kod pacova. Pokazalo se da montelukast prolazi placentalnu barijeru i luči se u majčino mleko kod životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva prilikom primene montelukast-natrijuma u pojedinačnim oralnim dozama do najviše 5000 mg/kg kod miševa i pacova (15000 mg/m² i 30000 mg/m² kod miševa, odnosno pacova), što je i maksimalna testirana doza. Ova doza odgovara dozi koja je 25000 puta veća od preporučene dnevne doze kod odraslih ljudi (izračunato prema telesnoj masi odrasle osobe od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast primenjen u dozama i do 500 mg/kg/dan (približno >200 puta od sistemske izloženosti) nema fototoksične učinke kod miševa u odnosu na UVA, UVB ili spektar vidljive svetlosti.

Montelukast nije pokazao mutagenost u *in vitro* i *in vivo* testovima, niti karcinogenost kod glodara.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

Manitol (E 421);

Celuloza, mikrokristalna;

Kroskarmeloza-natrijum;

Hidroksipropilceluloza (E 463);

Aspartam (E 951);

Gvožđe(III)-oksid, crveni (E172);

Magnezijum-stearat;

Aroma trešnje: anizaldehid, benzaldehid, cinamaldehyd, vanilin, heliotropin, estri etil, benzil i izoamil alkohola, estri sirćetne i kapronske kiseline (kao što su izoamilacetat, etilkaproat i benzilacetat).

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PA/ALL/PVC aluminijumski blister sa 7 tableta za žvakanje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 4 blistera sa po 7 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

ZENTIVA PHARMA D.O.O.,
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-05170-21-001

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

Datum prve dozvole: 28.10.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 27.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2022.