

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

SINGULAIR 10 mg filmom obložena tableta

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži montelukast natrij, što odgovara 10 mg montelukasta.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Ovaj lijek sadrži 89,3 mg laktoze monohidrata u jednoj tableti.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bež boje, zaobljena, četvrtastog oblika, filmom obložena, veličine 7,9 mm x 7,9 mm, sa utisnutom oznakom SINGULAIR na jednoj, a MSD 117 na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

SINGULAIR je indiciran u liječenju astme kao dodatna terapija kod bolesnika sa blagom do umjereno teškom trajnom astmom koja nije dobro kontrolisana uzimanjem inhalacijskih kortikosteroida i kod kojih se primjenom kratkodjelujućih β -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme. Kod bolesnika s astmom, kod kojih je SINGULAIR indiciran u liječenju astme, SINGULAIR također može pomoći i u otklanjanju simptoma sezonskog alergijskog rinitisa.

SINGULAIR je također indiciran u profilaksi astme kada je prevladavajuća komponenta bolesti bronhokonstrikcija izazvana naporom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 15 godina i starije sa astmom, ili sa astmom i sezonskim alergijskim rinitisom, je jedna tableta od 10 mg jedanput na dan, navečer.

Opće preporuke

Terapijski efekat lijeka SINGULAIR na pokazatelje kontrole astme se postiže unutar jednog dana. SINGULAIR se može uzimati sa hranom ili bez nje. Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka SINGULAIR i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja. SINGULAIR se ne smije uzimati istovremeno s drugim lijekovima koji sadrže istu aktivnu supstancu, montelukast.

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih ili kod bolesnika sa zatajenjem bubrega ili s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema podataka za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije jetre. Nema razlika u doziranju s obzirom na spol bolesnika.

SINGULAIR u poređenju s drugim lijekovima u liječenju astme

SINGULAIR se može dodati na već postojeću terapiju za liječenje astme.

Inhalacijski kortikosteroidi: SINGULAIR se može uzimati kao dodatna terapija kod bolesnika kod kojih se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i kratkodjelujućih β -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Inhalacijski kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti lijekom SINGULAIR (vidi dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

SINGULAIR 10 mg filmom obložene tablete se ne smiju davati djeci mlađoj od 15 godina. Sigurnost i efikasnost SINGULAIR 10 mg filmom obloženih tableta kod djece mlađe od 15 godina nisu utvrđeni.

Tablete za žvakanje od 5 mg su dostupne za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina.

Tablete za žvakanje od 4 mg su dostupne za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 5 godina.

Granule od 4 mg su dostupne za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci do 5 godina.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Bolesnike treba savjetovati da peroralnu terapiju montelukastom nikad ne treba primjenjivati za liječenje akutnog napada astme i da za takve situacije trebaju imati spremne druge lijekove. Kod akutnog napada astme se moraju primijeniti kratkodjelujući inhalacijski β -agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih β -agonista, bolesnici moraju što prije potražiti savjet ljekara.

Inhalacijski ili oralni kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti montelukastom.

Nema podataka koji bi potvrdili da se doza oralnih kortikosteroida može sniziti kod istovremene primjene s montelukastom.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući i montelukast, mogu razviti sistemsku eozinofiliju, u nekim slučajevima s kliničkim obilježjima vaskulitisa koji odgovara Churg-Straussovom sindromu, stanju koje se često liječi sistemskim kortikosteroidima. Ovi slučajevi su ponekad bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s primjenom antagonista leukotrijenskih receptora, ljekari moraju biti upozoreni da se kod njihovih bolesnika mogu razviti eozinofilija, osip zbog vaskulitisa, pogoršanje plućnih simptoma, srčane komplikacije i/ili neuropatije. Bolesnike kod kojih se pojave opisani simptomi treba zbrinuti i ponovo procijeniti način liječenja.

Bolesnici sa aspirinskom astmom koji uzimaju montelukast i dalje trebaju izbjegavati uzimanje aspirina i drugih nesteroidnih protivupalnih lijekova.

U svim dobnim skupinama bolesnika koji su uzimali montelukast prijavljeni su neuropsihijatrijski događaji kao što su promjene u ponašanju, depresija i suicidalnost (vidjeti dio 4.8). Simptomi mogu biti ozbiljni te se mogu nastaviti ukoliko se terapija ne prekine. Zbog toga bi trebalo prekinuti primjenu montelukasta ukoliko dođe do pojave neuropsihijatrijskih simptoma tokom trajanja terapije. Posavjetujte bolesnike i/ili njegovatelje da obrate pažnju na pojavu neuropsihijatrijskih događaja i uputite ih da obavijeste svog ljekara ukoliko se jave ove promjene u ponašanju.

Laktoza

Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze

ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija u jednoj tableti, to jest zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Montelukast se može primjenjivati u kombinaciji sa drugim lijekovima koji se obično primjenjuju za profilaksu i liječenje trajne astme. U studijama u kojima su se ispitivale interakcije lijekova preporučena klinička doza montelukasta nije imala klinički značajnog efekta na farmakokinetiku sljedećih lijekova:

teofilin, prednizon, prednizolon, oralni kontraceptivi (etinil estradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoksin i varfarin.

Kod ispitanika koji su istovremeno uzimali fenobarbital površina ispod krive (PIK) za montelukast je bila smanjena za približno 40%. S obzirom da se montelukast metabolizira posredstvom CYP 3A4, 2C8 i 2C9, potreban je oprez, posebno kod djece, kod istovremene primjene montelukasta s lijekovima koji induciraju CYP 3A4, 2C8 i 2C9, kao što su fenitoin, fenobarbital i rifampicin.

Istraživanja *in vitro* su pokazala da je montelukast jaki inhibitor CYP 2C8. Međutim, podaci iz kliničkog ispitivanja interakcija lijekova koje uključuje montelukast i roziglitazon (primjer lijekova koji se primarno metaboliziraju posredstvom CYP 2C8) su pokazali da montelukast ne inhibira CYP 2C8 *in vivo*. Zbog toga se ne očekuje da bi montelukast značajno mijenjao metabolizam lijekova koji se metaboliziraju posredstvom tog enzima (npr. paklitaksel, roziglitazon i repaglinid).

Istraživanja *in vitro* su pokazala da je montelukast supstrat CYP 2C8 i, u manjoj mjeri, CYP 2C9 i 3A4. U kliničkom ispitivanju interakcija lijekova koje uključuje montelukast i gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 i 2C9), gemfibrozil je povećavao sistemsku izloženost montelukasta za 4,4 puta. Kada se primjenjuje zajedno sa gemfibrozilom ili drugim snažnim inhibitorima CYP 2C8, nije potrebno prilagođavati uobičajenu dozu montelukasta, ali ljekar treba da bude svjestan mogućnosti povećane pojave neželjenih reakcija.

Na osnovu podataka *in vitro*, ne očekuju se klinički važne interakcije lijekova sa manje snažnim inhibitorima CYP 2C8 (npr. trimetoprim). Istovremena primjena montelukasta i itrakonazola, snažnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala znatnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Istraživanja na životinjama nisu pokazala štetno djelovanje u trudnoći ili embrionalnom/fetalnom razvoju.

Dostupni podaci iz objavljenih prospektivnih i retrospektivnih kohortnih ispitivanja primjene montelukasta kod trudnica u kojima su se ocjenjivale značajne urođene mane ne ukazuju na rizik povezan s lijekom. Dostupna ispitivanja imaju metodološka ograničenja, uključujući malu veličinu uzorka, u nekim slučajevima retrospektivno prikupljanje podataka i nekonzistentne komparativne grupe.

SINGULAIR se može uzimati za vrijeme trudnoće samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

Dojenje

Istraživanja na ženama štakora su pokazala da se montelukast izlučuje u mlijeko (vidi dio 5.3). Nije poznato da li se montelukast/metaboliti izlučuju u majčino mlijeko kod ljudi.

SINGULAIR se može uzimati za vrijeme dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

SINGULAIR ne utiče ili zanemarivo utiče na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Međutim, kod nekih osoba su bili prijavljeni pospanost ili omaglica.

4.8 Neželjeni efekti

Montelukast je bio ispitivan u kliničkim ispitivanjima kako slijedi:

- filmom obložene tablete od 10 mg kod približno 4000 odraslih bolesnika i adolescenata sa astmom u dobi od 15 godina i starijih.
- filmom obložene tablete od 10 mg kod približno 400 odraslih bolesnika i adolescenata sa astmom i sezonskim alergijskim rinitisom u dobi od 15 godina i starijih.
- tablete za žvakanje od 5 mg kod približno 1750 pedijatrijskih bolesnika sa astmom u dobi od 6 do 14 godina.

Neželjeni efekti, povezani s primjenom lijeka, koji su bili prijavljeni u vrijeme kliničkih ispitivanja u grupi bolesnika koji su uzimali montelukast i čija je učestalost ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) bila veća od one u grupi bolesnika koji su uzimali placebo su sljedeći:

Klasifikacija prema organskim sistemima	Odrasli bolesnici i adolescenti 15 godina i stariji (dva ispitivanja u trajanju od 12 sedmica; n=795)	Pedijatrijski bolesnici 6 do 14 godina (jedno ispitivanje u trajanju od 8 sedmica; n=201) (dva ispitivanja u trajanju od 56 sedmica; n=615)
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	glavobolja
Poremećaji probavnog sistema	bol u abdomenu	

U produžecima kliničkih ispitivanja na ograničenom broju bolesnika u trajanju do 2 godine kod odraslih i u trajanju do 12 mjeseci kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, sigurnosni profil se nije mijenjao.

Tabelarni prikaz neželjenih efekata

Neželjeni efekti prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet su navedeni u sljedećoj tabeli prema klasifikaciji organskih sistema i posebnim izrazima za neželjene efekte. Kategorije učestalosti su procijenjene na temelju odgovarajućih kliničkih ispitivanja.

Klasifikacija prema organskim sistemima	Neželjeni efekat	Učestalost*
Infekcije i infestacije	infekcije gornjih disajnih puteva [†]	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	povećana sklonost krvarenju	rijetko
	trombocitopenija	vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sistema	reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju	manje često
	eozinofilna infiltracija jetre	vrlo rijetko
Psihijatrijski poremećaji	poremećaji spavanja uključujući i noćne more, nesanica, mjesečarenje, anksioznost, uznemirenost uključujući agresivno ponašanje ili neprijateljstvo, depresija, psihomotorna hiperaktivnost (uključujući razdražljivost, nemir, tremor [§])	manje često
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja, tik	rijetko
	halucinacije, dezorijentacija, suicidalno razmišljanje i ponašanje (suicidalnost), opsesivno-kompulsivni simptomi, disfemija	vrlo rijetko
Poremećaji nervnog sistema	omaglica, pospanost, parestezija/hipoestezija, konvulzije	manje često
Srčani poremećaji	palpitacije	rijetko
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	epistaksa	manje često
	Churg-Straussov sindrom (vidi dio 4.4)	vrlo rijetko
	plućna eozinofilija	vrlo rijetko
Poremećaji probavnog sistema	dijareja [‡] , mučnina [‡] , povraćanje [‡]	često
	suha usta, dispepsija	manje često
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti transaminaza u serumu (ALT, AST)	često
	hepatitis (uključujući holestatski, hepatocelularni i oštećenje jetre miješanog tipa).	vrlo rijetko
Poremećaji kože i	osip [‡]	često

potkožnog tkiva	modrice, urtikarija, osjećaj svraba	manje često
	angioedem	rijetko
	erythema nodosum, erythema multiforme	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mijalgija uključujući i grčeve u mišićima	manje često
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	enureza kod djece	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija [‡]	često
	astenija/umor, slabost, edem	manje često
<p>*Kategorija učestalosti: definisana je za svaki neželjeni efekat prema učestalosti prijava u bazi podataka kliničkih ispitivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>[†]Ovaj neželjeni efekat, prijavljen kao vrlo čest kod bolesnika koji su primali montelukast, bio je također prijavljen kao vrlo čest kod bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>[‡]Ovaj neželjeni efekat, prijavljen kao čest kod bolesnika koji su primali montelukast, bio je također zabilježen kao čest kod bolesnika koji su primali placebo u kliničkim ispitivanjima.</p> <p>[§]Kategorija učestalosti: Rijetko</p>		

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

U studijama ispitivanja trajne astme, montelukast se primjenjivao bez klinički značajnih neželjenih efekata kod odraslih bolesnika u dozama do 200 mg na dan tokom 22 sedmice, a u kratkotrajnim studijama u dozama i do 900 mg dnevno u trajanju od približno sedmicu dana.

Nakon stavljanja lijeka u promet i tokom kliničkih ispitivanja montelukasta, bili su prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. Prijave su se odnosile na doze i do 1000 mg koje su bile primijenjene kod odraslih i djece (oko 61 mg/kg u 42-mjesečnog djeteta). Zabilježeni klinički i laboratorijski nalazi su odgovarali sigurnosnom profilu kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika.

U većini slučajeva predoziranja nisu bili opisani neželjeni efekti.

Simptomi predoziranja

Najčešće zabilježeni neželjeni efekti su bili u skladu sa sigurnosnim profilom montelukasta, a uključivali su bol u abdomenu, pospanost, žeđ, glavobolju, povraćanje i psihomotornu hiperaktivnost.

Tretman predoziranja

Nema specifičnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. Nije poznato da li se montelukast može odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: antagonisti leukotrijenskih receptora

ATC klasifikacija: R03DC03

Mehanizam djelovanja

Cisteinil leukotrijeni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) su snažni upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih ćelija uključujući mastocite i eozinofile. Ovi važni medijatori astme se vežu na cisteinil leukotrijenske (CysLT) receptore. CysLT receptor tip-1 ($CysLT_1$) je nađen u disajnim putevima čovjeka (uključujući glatke mišićne ćelije i makrofage disajnih puteva) kao i u ostalim pro-upalnim ćelijama (uključujući eozinofile i neke mijeloidne matične ćelije). Cisteinil leukotrijenski receptori se povezuju sa patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Među efekte uzrokovane djelovanjem leukotrijena kod astme se ubrajaju bronhokonstrikcija, mukozna sekrecija, permeabilnost krvnih žila i nakupljanje eozinofila. Kod alergijskog rinitisa, ovi leukotrijenski receptori se, nakon izlaganja alergenu, oslobađaju iz nazalne mukoze i tokom rane i tokom kasne faze alergijske reakcije i povezani su sa simptomima alergijskog rinitisa. Pokazalo se da intranazalna provokacija ovim leukotrijenskim receptorima povećava rezistenciju disajnih puteva u nosu i pojačava simptome opstrukcije nosa.

Farmakodinamički efekti

Montelukast je oralno aktivni spoj koji se sa visokim afinitetom i selektivnošću veže na $CysLT_1$ receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast primijenjen u niskim dozama i od 5 mg sprečava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD_4 . Bronhodilatacija se javlja unutar 2 sata nakon peroralne primjene. Bronhodilatacijski efekat montelukasta se udružuje sa bronhodilatacijskim efektom β -agonista (aditivni efekat). Montelukast blokira ranu i kasnu fazu bronhokonstrikcije posredovanu antigenom. U poređenju s placebom, montelukast snižava eozinofile u perifernoj krvi kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika. U jednom drugom ispitivanju montelukast je značajno snizio eozinofile u disajnim putevima (mjereno u sputumu) i perifernoj krvi uz poboljšanje kliničkih pokazatelja kontrole astme.

Klinička efikasnost i sigurnost

U ispitivanjima kod odraslih montelukast je u dozi od 10 mg jedanput na dan, u poređenju s placebom, značajno poboljšao jutarnji forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi (FEV_1) (10,4% vs. 2,7% u odnosu na početne vrijednosti), jutarnji vršni ekspiratorni protok zraka (*engl.* peak expiratory flow rate; PEFR) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i značajno smanjio ukupnu primjenu β -agonista (-26,1% vs. -4,6% u odnosu na početne vrijednosti). Prema ocjeni bolesnika poboljšanje dnevnih i noćnih simptoma astme je bilo značajno veće u odnosu na placebo.

Ispitivanja kod odraslih su pokazala da se efekat montelukasta dodaje kliničkim efektima inhalacijskih kortikosteroida (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za inhalacijski beklometazon plus montelukast vs. beklometazon, pojedinačno za FEV_1 : 5,43% vs. 1,04%; primjena β -agonista: -8,70% vs. 2,64%). U poređenju sa inhalacijskim beklometazonom (200 mikrograma dvaput na dan pomoću inhalatora) montelukast je imao brži nastup djelovanja, iako je posmatrano tokom 12-sedmičnog ispitivanja u cjelini beklometazon ostvario veći prosječni terapijski efekat (% promjene u odnosu na početne vrijednosti za montelukast vs. beklometazon, pojedinačno za FEV_1 : 7,49% vs. 13,3%; primjena β -agonista: -28,28% vs. -43,89%). Ipak, veliki procenat bolesnika liječenih montelukastom je ostvario sličan klinički odgovor kao i bolesnici koji su primali inhalacijski beklometazon (tj. kod 50% bolesnika koji su primali inhalacijski beklometazon poboljšanje FEV_1 je iznosilo oko 11% ili više u odnosu na početne vrijednosti, a isti odgovor je ostvarilo 42% bolesnika koji su primali montelukast).

Efekat montelukasta na poboljšanje simptoma sezonskog alergijskog rinitisa je ispitan u kliničkom ispitivanju kod odraslih bolesnika i adolescenata u dobi od 15 godina i starijih s astmom i sezonskim alergijskim rinitisom. U tom ispitivanju primjena montelukasta u dozi od 10 mg, jedanput na dan, u poređenju s placebom je pokazala statistički značajno poboljšanje dnevnih simptoma rinitisa (*engl.* Daily Rhinitis Symptoms Score). Dnevni simptomi rinitisa su prosječna vrijednost dnevnih nazalnih simptoma (*engl.* Daytime Nasal Symptoms Score) (nazalna kongestija, curenje iz nosa, kihanje, osjećaj svraba u nosu) i noćnih nazalnih simptoma (*engl.* Nighttime Symptoms Score) (nazalna kongestija nakon buđenja, poteškoće sa usnivanjem, buđenje noću). Ukupni simptomi alergijskog rinitisa u poređenju s placebom su prema procjeni bolesnika i ljekara bili značajno poboljšani. Ispitivanje djelotvornosti u liječenju astme nije bilo primarni cilj ovog ispitivanja.

U 8-sedmičnom ispitivanju kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 14 godina, montelukast primijenjen u dozi od 5 mg, jedanput na dan je u poređenju s placebom ostvario značajno poboljšanje respiratorne funkcije (FEV₁ 8,71% vs. 4,16% u odnosu na početne vrijednosti; jutarnji PEFR 27,9 l/min vs. 17,8 l/min u odnosu na početne vrijednosti) i smanjio primjenu β-agonista "po potrebi" (-11,7% vs. +8,2% u odnosu na početne vrijednosti).

Značajno smanjenje bronhokonstrukcije izazvane naporom je potvrđeno u 12-sedmičnom ispitivanju kod odraslih (najveće smanjenje FEV₁ u grupi koja je primala montelukast je bilo 22,33% vs. 32,40% u grupi koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ unutar 5% vrijednosti FEV₁ zabilježenih prije napora je bilo 44,22 min vs. 60,64 min). Efekat je bio zadržan tokom cijelog 12-sedmičnog perioda praćenja. Smanjenje bronhokonstrukcije izazvane naporom je također potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju kod pedijatrijskih bolesnika (najveće smanjenje FEV₁ je bilo 18,27% vs. 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV₁ unutar 5% vrijednosti FEV₁ zabilježenih prije napora je bilo 17,76 min vs. 27,98 min). U oba ispitivanja djelotvornost je bila potvrđena na kraju ispitivanog intervala sa doziranjem jedanput na dan.

Kod bolesnika sa aspirinskom astmom koji su istovremeno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide liječenjem montelukastom, u poređenju sa placebom, je ostvareno značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV₁ 8,55% vs. -1,74% u odnosu na početne vrijednosti i smanjilo ukupnu primjenu β-agonista -27,78% vs. 2,09% u odnosu na početne vrijednosti).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Montelukast se brzo apsorbuje nakon oralne primjene. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za filmom obložene tablete od 10 mg kod odraslih se postiže 3 sata (T_{max}) nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utiče na oralnu bioraspoloživost i C_{max}. Sigurnost primjene i efikasnost su utvrđeni u kliničkim ispitivanjima u kojima su filmom obložene tablete od 10 mg bile primijenjene bez obzira na uzimanje hrane.

Srednja vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) za tabletu za žvakanje od 5 mg primijenjenu kod odraslih se postiže 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspoloživost nakon oralne primjene je 73%, a standardnim obrokom se smanjuje na 63%.

Distribucija

Više od 99% montelukasta se veže na proteine plazme. U stanju dinamičke ravnoteže volumen raspodjele iznosi prosječno 8 do 11 litara. Istraživanja na štakorima s radiološki obilježenim montelukastom su pokazala minimalnu raspodjelu kroz krvno-moždanu barijeru. Osim toga, koncentracija radiološki obilježenog lijeka je 24 sata nakon primjene bila minimalna u svim drugim tkivima.

Metabolizam

Montelukast podliježe opsežnom metabolizmu. U ispitivanjima terapijskih doza lijeka u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih i kod djece koncentracija metabolita u plazmi je ispod granice detekcije.

Citohrom P450 2C8 je glavni enzim u metabolizmu montelukasta. Pored toga, CYP 3A4 i 2C9 mogu imati manji doprinos, iako itakonazol, koji je inhibitor CYP 3A4, dokazano ne mijenja farmakokinetičke varijable montelukasta kod zdravih ispitanika koji su primili 10 mg montelukasta dnevno. Ispitivanja *in vitro* na jetrenim mikrozomima kod ljudi su pokazala da montelukast primijenjen u terapijskim dozama ne inhibira citochrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ili 2D6. Doprinos metabolita u ostvarivanju terapijskog efekta montelukasta je minimalan.

Eliminacija

Prosječni klirens montelukasta u plazmi kod odraslih zdravih osoba iznosi 45 ml/min. Nakon primjene oralne doze radiološki obilježenog montelukasta, 86% radioaktivnosti se nađe u 5-dnevnom fecesu, a <0,2% se nađe u urinu. Uzme li se u obzir i procijenjena bioraspoloživost montelukasta nakon oralne primjene, može se zaključiti da se montelukast i njegovi metaboliti gotovo isključivo izlučuju putem žuči.

Karakteristike kod bolesnika

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih bolesnika ili kod onih sa blagim do umjerenim zatajenjem jetre. Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika sa oštećenjem bubrega. S obzirom da se montelukast i njegovi metaboliti izlučuju putem žuči, pretpostavlja se da nije potrebno prilagođavati dozu kod bolesnika sa oštećenjem bubrega. Nema podataka o farmakokinetici montelukasta kod bolesnika sa teškim zatajenjem jetre (Child-Pugh stepen >9).

Kod primjene visokih doza montelukasta (20 i 60 puta višim od preporučene doze za odrasle) zabilježeno je sniženje koncentracije teofilina u plazmi. Ovaj efekat nije bio zabilježen kod primjene preporučene doze od 10 mg jedanput na dan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti na životinjama zapažena su manja prolazna odstupanja biohemijskih nalaza u serumu za ALT, glukozu, fosfor i trigliceride. Pokazatelji toksičnosti kod životinja su bili povećano lučenje pljuvačke, simptomi probavnog sistema, mekana stolica i jonski disbalans. Opisani efekti su zabilježeni kod primjene doza koje su bile 17 puta više od sistemskih koncentracija zabilježenih u kliničkom rasponu doza. Kod majmuna su se neželjeni efekti pojavili u dozama od 150 mg/kg/dan (232 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija). Kod istraživanja na životinjama montelukast nije imao efekta na fertilitnost ili reproduktivna svojstva pri sistemskim koncentracijama koje su bile više od 24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija. U istraživanjima fertilitnosti na ženkama štakora u dozama od 200 mg/kg/dan (69 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija) zabilježeno je neznatno smanjenje tjelesne težine kod mladunčadi. U istraživanjima na zečevima kod sistemske koncentracije 24 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija bila je zabilježena veća učestalost nepotpune osifikacije. Kod štakora nisu bile zapažene abnormalnosti. Poznato je da montelukast prolazi placentalnu barijeru i da se izlučuje u mlijeko životinja.

Nije bilo smrtnih slučajeva nakon oralne primjene montelukast natrija u jednokratnim dozama i do 5000 mg/kg kod miševa i štakora (15000 mg/m² kod miševa i 30000 mg/m² kod štakora), koja je bila najviša ispitivana doza. Ova doza odgovara dozi koja je 25000 puta viša od preporučene dnevne doze kod odraslih ljudi (izračunato prema tjelesnoj težini odrasle osobe od 50 kg).

Utvrđeno je da montelukast primijenjen u dozama i do 500 mg/kg/dan (približno 200 puta više od sistemskih kliničkih koncentracija) nema fototoksične efekte kod miševa s obzirom na UVA, UVB ili spektar vidljive svjetlosti.

U *in vitro* i *in vivo* testovima na glodarima montelukast nije imao mutagene ni tumorogene efekte.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Mikrokristalna celuloza
Laktoza monohidrat
Natrijeva kroskarmeloza
Hidroksipropilceluloza (E 463)
Magnezijev stearat

Film obloga:
Metilhidroksipropilceluloza
Hidroksipropilceluloza (E 463)
Titanijev dioksid (E 171)
Crveni i žuti željezov oksid (E 172)
Karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Poliamid/PVC/aluminij blister.

SINGULAIR 10 mg filmom obložene tablete su dostupne u kutiji od 28 tableta (2x14).

6.6 Posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

Nosilac dozvole

ORGANON BH d.o.o.

Tešanjaska 24a, 71000 Sarajevo

BOSNA I HERCEGOVINA

Proizvođač (administrativno sjedište)

N.V. Organon

Kloosterstraat 6, 5349 AB, Oss

NIZOZEMSKA

Proizvođač gotovog lijeka

MERCK SHARP & DOHME B.V.

Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem

NIZOZEMSKA

Organon Heist bv,

Industriepark 30,

2220 Heist-op-den-Berg,

BELGIJA

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:

04-07.3-2-8131/20 od 31. marta 2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.03.2024.