

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

AVADIL  
tableta 10 mg  
montelukast

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

AVADIL 10 mg

Svaka tableta sadrži kao aktivnu supstancu montelukast natrij 10,40 mg, što je ekvivalentno 10 mg montelukasta.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

AVADIL 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  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

Kod bolesnika s astmom, kod kojih je AVADIL indiciran u liječenju astme, AVADIL također može pomoći i u otklanjanju simptoma sezonskog alergijskog rinitisa.

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

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.

##### Opšte preporuke

Terapijski efekat lijeka AVADIL na pokazatelje kontrole astme se postiže unutar jednog dana. AVADIL se može uzimati sa hranom ili bez nje. Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka AVADIL i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja. AVADIL 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.

##### AVADIL u poređenju s drugim lijekovima u liječenju astme

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

##### Inhalacijski kortikosteroidi

AVADIL se može uzimati kao dodatna terapija kod bolesnika kod kojih se primjenom inhalacijskih kortikosteroida i kratkodjelujućih  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

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

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

#### 4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivosti na montelukast, druge komponente lijeka ili druge antagoniste leukotrienskih receptora

#### 4.4. Specijalna 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  $\beta_2$ -inhalacijski agonisti. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih  $\beta_2$ -inhalacijskih 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 istodobne primjene s montelukastom.

U rijetkim slučajevima bolesnici koji uzimaju antiastmatike, uključujući 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 su slučajevi ponekad bili povezani sa sniženjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s primjenom antagonista leukotrijenskih receptora, liječnici 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 potrebno je zbrinuti i ponovno procijeniti način liječenja.

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

#### 4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

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. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

##### Trudnoća

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

Ograničeni podaci dobiveni iz registra praćenja trudnoća ne upućuju na uzročno-posljedičnu vezu između primjene lijeka AVADIL i malformacija (defekti ekstremiteta) koje su bile rijetko prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet u svijetu.

AVADIL se može uzimati u 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 izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi.

AVADIL se može uzimati u vrijeme dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

#### 4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Ne očekuje se da bi montelukast mogao uticati na sposobnost bolesnika da upravljaju motornim vozilima ili da rade na mašinama. Međutim, kod nekih osoba su u vrlo rijetkim slučajevima bili prijavljeni pospanost ili omaglica.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Montelukast je bio ispitivan u kliničkim ispitivanjima kako slijedi :

- tablete od 10 mg kod približno 4000 odraslih bolesnika i adolescenata sa astmom u dobi od 15 godina i starijih.
- 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.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet 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
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	rijetko
	halucinacije, dezorijentacija, suicidalno razmišljanje i ponašanje (suicidalnost)	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 potkožnog tkiva	osip ‡	često
	modrice, urtikarija, osjećaj svraba	manje često
	angioedem	rijetko
	erythema nodosum, erythema multiforme	vrlo rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, mialgija uključujući i grčeve u mišićima	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 (<math>\geq 1/10</math>), često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>), manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>), rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>), vrlo rijetko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</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>		

### **Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavlivanje 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 koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj 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](http://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: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba)).

## **4.9. Predoziranje**

Nema posebnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. U studijama ispitivanja trajne astme, montelukast se primjenjivao bez klinički značajnih neželjenih efekata kod 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. 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.

Nije poznato da li se montelukast može odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE**

### **5.1. Farmakodinamičke osobine**

**Farmakoterapijska grupa:** Antagonist leukotrienskih receptora

**Anatomsko-terapeutsko-hemijska klasifikacija (ATC):** R03DC03

Cisteinil leukotrijeni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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<sub>1</sub>) 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.

Montelukast je oralno aktivni spoj koji se sa visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT<sub>1</sub> receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast primijenjen u niskim dozama i od 5 mg sprečava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD<sub>4</sub>. 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.

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<sub>1</sub>) (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<sub>1</sub>: 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<sub>1</sub>: 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<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> 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 bronhokonstrikcije izazvane naporom je potvrđeno u 12-sedmičnom ispitivanju kod odraslih (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> u grupi koja je primala montelukast je bilo 22,33% vs. 32,40% u grupi koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> zabilježenih prije napora je bilo 44,22 min vs. 60,64 min). Efekat je bio zadržan tokom cijelog 12- sedmičnog perioda praćenja. Smanjenje bronhokonstrikcije izazvane naporom je također potvrđeno u kratkotrajnom ispitivanju kod pedijatrijskih bolesnika (najveće smanjenje FEV<sub>1</sub> je bilo 18,27% vs. 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> 8,55% vs. -1,74% u odnosu na početne vrijednosti i smanjilo ukupnu primjenu  $\beta$ -agonista -27,78% vs. 2,09% u odnosu na početne vrijednosti).

#### Pedijatrijska populacija

U 12-mjesečnoj studiji u kojoj je poređena efikasnost montelukasta i inhalacionog flutikazona na kontrolu astme kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 14 godina sa blagom perzistentnom astmom, montelukast nije bio inferioran u poređenju sa flutikazonom u povećanju broja dana bez astme. Što je bio primarni parametar praćenja u studiji. U prosjeku, u toku perioda praćenja od 12 mjeseci 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 povećanju broja dana bez astme je bila statistički značajna (-2,8% sa 95% CI od -4,7, 0,9), ali u okviru unaprijed definisanih granica kliničke neinferiornosti. I montelukast i flutikazon su poboljšali kontrolu astme prijema sekundarnim parametrima praćenja u toku 12-mjesečne studije:

- FEV<sub>1</sub> 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 prosječnom povećanju FEV<sub>1</sub> bila je -0,02 L sa 95% CI od -0,06, 0,02. Srednje povećanje FEV<sub>1</sub> u procentima u odnosu na početne vrijednosti bilo je 0,6% u grupi sa montelukastom i 2,7% u grupi koja je liječena flutikazonom. Razlika između grupa u primjeni FEV<sub>1</sub> u odnosu na početne vrijednosti u % je bila značajna: -2,2% sa 95% CI od 3,6, -0,7.
- Procenat dana u kojima je korišten  $\beta$ -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 liječena flutikazonom. Razlika između grupa u procentu dana u kojima je korišten  $\beta$ -agonista je bila značajna: 2,7 sa 95% CI 0,9, 4,5.
- Procenat pacijenata koji su imali napad astme (napad astme je definisan kao period pogoršanja astme koji je zahtijevao liječenje oralnim kortikosteroidima, neplaniranu posjetu ljekaru, posjetu službi hitne pomoći ili hospitalizaciju) je bio 32,2 u grupi koja je liječena montelukastom i 25,6 u grupi koja je liječena flutikazonom. Odnos između grupa (95%) je bio značajan: jednako 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 liječenoj flutikazonom. Razlika između grupa je bila značajna: 7,3% sa 95% CI od 2,9, 11,7.

## 5.2. Farmakokinetičke osobine

### *Apsorpcija*

Montelukast se brzo apsorbuje nakon oralne primjene. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) za filmom obložene tablete od 10 mg kod odraslih se postiže 3 sata (T<sub>max</sub>) nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspodjivost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utiče na oralnu bioraspodjivost i C<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub>) za tabletu za žvakanje od 5 mg primjenjenu kod odraslih se postiže 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspodjivost 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.

### *Biotransformacija*

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 itraconazol, 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 bioraspodjelivost 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. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka**

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 placentarnu 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/m<sup>2</sup> kod miševa i 30000 mg/m<sup>2</sup> 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. Lista pomoćnih supstanci**

- mikrokristalna celuloza,
- manitol,
- kroskarmeloza natrij,
- magnezij stearat,
- Top Mill crveni.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe u originalnom pakovanju iznosi 3 godine.

### **6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

AVADIL tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju. Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta, okruglog oblika, roza boje, od 10 mg montelukasta u obliku montelukast natrija, u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta).

### **6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

## **8. Broj i datum rješenja o stavljanju lijeka u promet**

04-07.3-2-4390/16 od 06.06.2017.

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

AVADIL

tablete za žvakanje 5 mg

*montelukast*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

AVADIL

Svaka tableta sadrži kao aktivnu supstancu montelukast natrij 5,20 mg, što je ekvivalentno 5 mg montelukasta.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete za žvakanje

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1. Terapijske indikacije

AVADIL 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  $\beta$ -agonista "po potrebi" ne može postići odgovarajuća klinička kontrola astme.

AVADIL može biti i alternativa liječenju niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida kod bolesnika s blagom trajnom astmom koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napade astme zbog kojih je trebalo uzimati oralne kortikosteroide i kod bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidi dio 4.2).

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

#### 4.2. Doziranje i način primjene

Doza za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 14 godina je jedna tableta za žvakanje od 5 mg, jedanput na dan, navečer. Tablete se prije gutanja moraju prožvakati. U odnosu na uzimanje hrane, AVADIL treba uzeti 1 sat prije ili 2 sata nakon uzimanja obroka. Nije potrebno prilagođavanje doze unutar ove populacijske grupe.

#### Opšte preporuke:

Terapijski efekat lijeka AVADIL na pokazatelje kontrole astme se postiže unutar jednog dana. Bolesnicima treba savjetovati nastavak uzimanja lijeka AVADIL i onda kad se postigne kontrola astme, kao i u vrijeme pogoršanja.

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

### AVADIL kao alternativa liječenju niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida za liječenje blage trajne astme :

Montelukast se ne preporučuje kao monoterapija kod bolesnika sa blagom trajnom astmom. Primjenu montelukasta kao alternativnog liječenja niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida kod djece sa blagom trajnom astmom treba razmotriti samo kod onih koji u anamnezi nisu imali nedavne teške napade astme zbog kojih je trebalo uzimati oralne kortikosteroide i kod bolesnika koji ne mogu uzimati inhalacijske kortikosteroide (vidi dio 4.1). Blaga trajna astma se definiše kao pojava simptoma astme češće od jedanput sedmično, ali rjeđe od jedanput na dan, pojava noćnih simptoma češće od dvaput mjesečno, ali rjeđe od jedanput sedmično, uz normalnu funkciju pluća između epizoda astme. Ako se praćenjem (obično tokom mjesec dana) ocijeni da nije postignuta odgovarajuća kontrola astme, potrebno je razmotriti dodatnu ili drugačiju terapiju protivupalnim lijekovima u skladu sa dogovorenim postepenim pristupom u liječenju astme. Periodično treba provjeravati kontrolu simptoma astme kod bolesnika.

#### AVADIL u poređenju sa drugim lijekovima za liječenje astme:

Kada se AVADIL primjenjuje kao dodatna terapija inhalacijskim kortikosteroidima, inhalacijski kortikosteroidi se ne smiju naglo zamijeniti lijekom AVADIL (vidi dio 4.4).

Tablete od 10 mg su dostupne za odrasle i adolescente u dobi od 15 godina i starije.

#### **4.3. Kontraindikacije**

- preosjetljivosti na montelukast, druge komponente lijeka ili druge antagoniste leukotrienskih receptora,

#### **4.4. Specijalna 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  $\beta$ -agonista. Ako je potrebno primijeniti više od uobičajene doze kratkodjelujućih inhalacijskih  $\beta$ -agonista, bolesnici moraju što prije potražiti savjet ljekara.

Inhalacijski ili oralni kortikosteroidi ne smiju se 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 se obično, ali ne uvijek, povezuju sa sniženjem doze ili prekidom terapije oralnim kortikosteroidima. Mogućnost da je primjena antagonista leukotrijenskih receptora povezana s razvojem Churg-Straussovog sindroma se ne može isključiti niti potvrditi. 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 antiinflamatornih lijekova.

#### **4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

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 itakonazola, snažnog inhibitora CYP 3A4, nije rezultirala znatnim povećanjem sistemske izloženosti montelukasta.

#### **4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije**

##### Trudnoća

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

Ograničeni podaci dobiveni iz registra praćenja trudnoća ne upućuju na uzročno-posljedičnu vezu između primjene lijeka AVADIL i malformacija (defekti ekstremiteta) koje su bile rijetko prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet u svijetu.

AVADIL se može uzimati u 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 izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi.

AVADIL se može uzimati u vrijeme dojenja samo ako se procijeni da je to prijeko potrebno.

#### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama**

Ne očekuje se da bi montelukast mogao uticati na sposobnost bolesnika da upravljaju motornim vozilima ili da rade na mašinama. Međutim, kod nekih osoba su u vrlo rijetkim slučajevima bili prijavljeni pospanost ili omaglica.

#### **4.8. Neželjena dejstva**

Montelukast je bio ispitivan u kliničkim ispitivanjima kako slijedi :

- tablete od 10 mg kod približno 4000 odraslih bolesnika i adolescenata sa astmom u dobi od 15 godina i starijih.
- 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.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

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 dišnih puteva†	vrlo često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	povećana sklonost krvarenju	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,	manje često
	poremećaj pažnje, poremećaj pamćenja	rijetko
	halucinacije, dezorijentacija, suicidalno razmišljanje i ponašanje (suicidalnost)	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 potkožnog tkiva	osip †	često
	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
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 (<math>\geq 1/10</math>), često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>), manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>), rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>), vrlo rijetko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</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 neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja 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 neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
  - putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://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: [b.tubic@almbih.gov.ba](mailto:b.tubic@almbih.gov.ba))

#### **4.9. Predoziranje**

Nema posebnih podataka o liječenju predoziranja montelukastom. U studijama ispitivanja trajne astme, montelukast se primjenjivao bez klinički značajnih neželjenih efekata kod 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. 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.

Nije poznato da li se montelukast može odstraniti hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1. Farmakodinamičke osobine

**Farmakoterapijska grupa:** Antagonist leukotrienskih receptora

**Anatomsko-terapeutsko-hemijska klasifikacija (ATC):** R03DC03

Cisteinil leukotrijeni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) su snažni upalni eikozanoidi koji se oslobađaju iz različitih ćelija uključujući mastocite i eozinofile. Ovi važni medijatori astme se vežu na cisteinil leukotrijske (CysLT) receptore. CysLT receptor tip-1 (CysLT<sub>1</sub>) 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 leukotrijski receptori se povezuju sa patofiziologijom astme i alergijskog rinitisa. Među efekte uzrokovane djelovanjem leukotriena kod astme se ubrajaju bronhokonstrikcija, mukozna sekrecija, permeabilnost krvnih žila i nakupljanje eozinofila. Kod alergijskog rinitisa, ovi leukotrijski 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 leukotrijskim receptorima povećava rezistenciju disajnih puteva u nosu i pojačava simptome opstrukcije nosa.

Montelukast je oralno aktivni spoj koji se sa visokim afinitetom i selektivnošću veže na CysLT<sub>1</sub> receptor. U kliničkim ispitivanjima montelukast primijenjen u niskim dozama i od 5 mg sprečava bronhokonstrikciju posredovanu inhalacijskim LTD<sub>4</sub>. 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.

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<sub>1</sub>) (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<sub>1</sub>: 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<sub>1</sub>: 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<sub>1</sub> 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 (FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> u grupi koja je primala montelukast je bilo 22,33% vs. 32,40% u grupi koja je primala placebo; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> je bilo 18,27% vs. 26,11%; vrijeme potrebno za vraćanje vrijednosti FEV<sub>1</sub> unutar 5% vrijednosti FEV<sub>1</sub> 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 aspirirskom astmom koji su istovremeno primali inhalacijske i/ili oralne kortikosteroide liječenjem montelukastom, u poređenju sa placebom, je ostvareno značajno poboljšanje kontrole simptoma astme (FEV<sub>1</sub> 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).

#### Pedijatrijska populacija

U 12-mjesečnoj studiji u kojoj je poređena efikasnost montelukasta i inhalacionog flutikazona na kontrolu astme kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 14 godina sa blagom perzistentnom astmom, montelukast nije bio inferioran u poređenju sa flutikazonom u povećanju broja dana bez astme. Što je bio primarni parametar praćenja u studiji. U prosjeku, u toku perioda praćenja od 12 mjeseci 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 povećanju broja dana bez astme je bila statistički značajna (-2,8% sa 95 % CI od -4,7, 0,9), ali u okviru unaprijed definisanih granica kliničke neinferiornosti. I montelukast i flutikazon su poboljšali kontrolu astme prijema sekundarnim parametrima praćenja u toku 12-mjesečne studije:

- FEV<sub>1</sub> 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 prosječnom povećanju FEV<sub>1</sub> bila je -0,02 L sa 95 % CI od -0,06, 0,02. Srednje povećanje FEV<sub>1</sub> u procentima u odnosu na početne vrijednosti bilo je 0,6 % u grupi sa montelukastom i 2,7% u grupi koja je liječena flutikazonom. Razlika između grupa u primjeni FEV<sub>1</sub> u odnosu na početne vrijednosti u % je bila značajna: -2,2% sa 95% CI od 3,6. -0,7.
- Procenat dana u kojima je korišten 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 liječena flutikazonom. Razlika između grupa u procentu dana u kojima je korišten β-agonista je bila značajna: 2,7 sa 95% CI 0,9, 4,5.
- Procenat pacijenata koji su imali napad astme (napad astme je definisam kao period pogoršanja astme koji je zahtijevao liječenje oralnim kortikosteroidima, neplaniranu posjetu ljekaru, posjetu službi hitne pomoći ili hospitalizaciju) je bio 32,2 u grupi koja je liječena montelukastom i 25,6 u grupi koja je liječena flutikazonom. Odnos između grupa (95%) je bio značajan: jednako 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 liječenoj flutikazonom. Razlika između grupa je bila značajna: 7,3% sa 95% CI od 2,9, 11,7.



## 5.2. Farmakokinetičke osobine

### *Apsorpcija*

Montelukast se brzo apsorbira nakon oralne primjene. Srednja vršna koncentracija u plazmi (C<sub>max</sub>) za filmom obložene tablete od 10 mg kod odraslih se postiže 3 sata (T<sub>max</sub>) nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspodjelivost nakon oralne primjene je 64%. Standardni obrok ne utiče na oralnu bioraspodjelivost i C<sub>max</sub>. 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<sub>max</sub>) za tabletu za žvakanje od 5 mg primijenjenu kod odraslih se postiže 2 sata nakon uzimanja lijeka natašte. Prosječna bioraspodjelivost 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 bioraspodjelivost 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. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

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 fertilitet ili reproduktivna svojstva pri sistemskim koncentracijama

koje su bile više od 24 puta od sistemskih kliničkih koncentracija. U istraživanjima fertiliteta na ženama 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 placentarnu 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/m<sup>2</sup> kod miševa i 30000 mg/m<sup>2</sup> 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. Lista pomoćnih supstanci**

- mikrokristalna celuloza,
- manitol,
- kroskarmeloza natrij,
- saharin natrij,
- vanilin,
- magnezij stearat,
- Top Mill crveni

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nema poznatih inkompatibilnosti.

### **6.3. Rok upotrebe**

Rok upotrebe u originalnom pakovanju iznosi 3 godine.

### **6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka**

AVADIL tablete za žvakanje čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju. Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Kartonska kutija lijeka sa 30 tableta za žvakanje, okruglog oblika, roza boje, od 5 mg montelukasta u obliku montelukast natrija, u blister pakovanju (3 blistera x 10 tableta)

### **6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova**

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Lijek se izdaje uz liječnički recept.

#### **7. PROIZVOĐAČ ( administrativno sjedište )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA ( mjesto puštanja lijeka u promet )**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:**

04-07.3-2-4391/16 od 16.05.2017.