

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

ELUKAN 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev montelukastat v količini, ki ustreza 10 mg montelukasta.

Pomožna snov: laktoza monohidrat - 89,10 mg na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložene tablete.

ELUKAN 10 mg filmsko obložene tablete so okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete bež barve, s premerom približno 8,0 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ELUKAN je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 15 let ali več starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratkodelujoči agonisti beta za uporabo 'po potrebi' ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme. Pri bolnikih z astmo, pri katerih je zdravilo ELUKAN indicirano za zdravljenje astme, je zdravilo ELUKAN primerno tudi za simptomatsko zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa (senenega nahoda).

Zdravilo ELUKAN je od 15. leta starosti dalje indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek za bolnike z astmo ali astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom, ki so stari vsaj 15 let, je ena 10 mg tableta dnevno, ki jo bolnik vzame zvečer.

Splošna priporočila

Terapevtski učinek zdravila ELUKAN na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Zdravilo ELUKAN se lahko zaužije s hrano ali pa samostojno. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila ELUKAN nadaljujejo, tudi če je astma pod nadzorom, in tudi v obdobjih poslabšanja bolezni. Zdravila ELUKAN se ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, t.j. montelukast.

Pri starejših bolnikih, bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro jeter

odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

Zdravljenje z zdravilom ELUKAN v povezavi z drugimi načini zdravljenja astme.

Zdravilo ELUKAN se lahko uporablja kot dodatek k bolnikovi obstoječi shemi zdravljenja.

Inhalacijski kortikosteroidi

Zdravilo ELUKAN se lahko uporabi za dodatno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih inhalacijski kortikosteroidi v kombinaciji s kratkodelujočimi agonisti beta za uporabo 'po potrebi' ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora. Zdravilo ELUKAN ne sme biti zamenjava za inhalacijske kortikosteroide (glejte poglavje 4.4).

Za otroke, stare 6 do 14 let, so na voljo 5 mg žvečljive tablete.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo peroralnega montelukasta in da imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratkodelujoči inhalacijski agonist beta. Če bolnik potrebuje več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, se mora čimprej posvetovati z zdravnikom.

Montelukast ne sme biti zamenjava za inhalacijske ali peroralne kortikosteroide.

Ni podatkov, ki bi dokazovali, da se pri sočasni uporabi z montelukastom lahko zmanjša odmerke peroralnih kortikosteroidov.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kar je v skladu s Churg-Straussovimi sindromom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, a ne vedno, povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Možnosti, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma ni mogoče niti izključiti niti potrditi. Zdravniki morajo biti pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Zdravljenje z montelukastom ne spremeni tega, da se morajo bolniki z astmo, ki so preobčutljivi na acetilsalicilno kislino, izogibati jemanju acetilsalicilne kisline in drugih protivnetnih zdravil.

To zdravilo vsebuje laktozo (monohidrat). Bolniki z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo, laponska oblika pomanjkanja laktaze ali malabsorpcija glukoze-galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi načini zdravljenja, ki se rutinsko

uporabljajo za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerki montelukasta ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo plazemske koncentracije v času (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker se montelukast presnavlja s CYP 3A4 je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

In vitro študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovino, ki se primarno presnavlja s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Majhno število podatkov iz razpoložljivih podatkovnih baz z nosečnostmi ne kaže vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so v redkih primerih poročali po prihodu zdravila na trg po svetu.

Zdravilo ELUKAN se med nosečnostjo lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

Uporaba v obdobju dojenja

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, če se montelukast izloča v materino mleko pri človeku.

Zdravilo ELUKAN se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ne pričakujemo, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več.
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih bolnikih z astmo in sezonskim alergijskim rinitisom, starih 15 let in več, in
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let.

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, poročali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), in sicer pogosteje kot pri

bolnikov, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Odrasli bolniki – 15 let in starejši (dve 12-tedenski študiji; n=795)	Pediatrični bolniki – 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56-tedenski študiji; n=615)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preizkušanjih z manjšim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Po prihodu zdravljenja na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: povečano nagnjenje h krvavitvam

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo, jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje: nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, nespečnost, razdražljivost, tesnoba, nemirnost, razburjenost z agresivnim obnašanjem, tremor, depresija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost) v zelo redkih primerih

Bolezni živčevja: omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napadi

Srčne bolezni: palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: krvavitev iz nosu (epistaksa)

Bolezni prebavil: diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST), holestatski hepatitis

Bolezni kože in podkožja: angioedem, modrice, urtikarija, srbež, izpuščaji, nodozni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgijska, mialgijska vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem, povišana telesna temperatura (pireksija).

Zelo redko so tekom zdravljenja z montelukastom pri astmatikih poročali o primerih Churg-Straussovega sindroma (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

Zdravljenje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših študijah pa približno en teden do 900 mg/dan, ne da bi izkusili klinično pomembne neželene učinke.

Bolezni znaki:

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V večini poročil o prevelikem odmerjanju neželenih učinkov ni bilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Ni znano, če se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga sistemska zdravila za obstruktivne pljučne bolezni, antagonisti levkotrienskih receptorjev.

Oznaka ATC: R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz različnih celic, tudi iz mastocitov in iz eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske (CysLT) receptorje. Ti cisteinil-levkotrienski receptorji tipa 1 (CysLT₁) se nahajajo v človeških dihalnih poteh (tudi v celicah gladkih mišic dihalnih poti ter v makrofagih v dihalnih poteh) ter na drugih vnetnih celicah (tudi na eozinofilcih in določenih mieloičnih matičnih celicah). CysLT igrajo vlogo v patofiziologiji astme in alergijskega rinitisa. Pri astmi levkotrieni povzročajo učinke, kot so bronhokonstrikcija, izločanje sluzi, spremenjena prepustnost žil in kopičenje eozinofilcev, pri alergijskem rinitisu pa se CysLT sproščajo iz nosne sluznice po stiku z alergenom v okviru reakcij tako zgodnje kot pozne faze, ter so tako povezani s simptomi alergijskega rinitisa. Izkazalo se je, da intranazalno draženje s CysLT poveča upor v nosnih zračnih poteh in simptome nosne obstrukcije.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivno veže na CysLT₁ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD₄, že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralni aplikaciji. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo tako zgodnjo kot pozno fazo bronhokonstrikcije, izzvane z izpostavljenostjo antigenu. Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu) in v periferni krvi, pri čemer se je izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdih (FEV1) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega

pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) in pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (za -26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot pri placebo.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV₁: 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: 8,70 % proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan s podaljškem) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV₁ 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom visok odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom, dosegel podobne klinične odzive (npr: 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom, je doseglo izboljšanje FEV₁ za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

Izvedena je bila klinična študija za oceno montelukasta za simptomatsko zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa pri odraslih bolnikih, starih 15 let in več, z astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom. Študija je pokazala, da zdravljenje z montelukastom v obliki 10 mg tablet v odmerku enkrat dnevno v primerjavi s placebo vodi do statistično pomembnega izboljšanja ocene vsakodnevnih simptomov rinitisa (*Daily Rhinitis Symptoms score*). Ocena vsakodnevnih simptomov rinitisa je povprečje ocene dnevnih nosnih simptomov (povprečje zamašenosti nosu, rinoreje, kihanja in srbenja v nosu) ter ocene nočnih simptomov (povprečje ocen zamašenosti nosu ob prebujanju, težav z začetkom spanja in nočnih prebujanj). V primerjavi s placebo so tako bolniki kot tudi zdravniki podali bistveno boljše splošne ocene alergijskega rinitisa. Ocena učinkovitosti pri astmi ni bil primarni cilj te študije.

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebo pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV₁ za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFr za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV₁ 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji padec FEV₁ 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega odmernega intervala.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebo pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV₁ za 8,55 % proti -1,74 % glede na izhodišče in zmanjšanje celotne uporabe agonistov beta za -27,78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija. Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi

tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena 3 ure (t_{max}) po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in C_{max} . Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih C_{max} dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4 mg žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, C_{max} dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna C_{max} je 66 % višja, medtem ko je povprečna C_{min} nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

Porazdelitev. Montelukast je v več kot 99 % vezan na plazemske beljakovine. V stanju dinamičnega ravnovesja znaša volumen porazdelitve montelukasta povprečno 8 do 11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom pri podganah kažejo minimalno prehajanje prek krvno-možganske bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

Presnova. Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nezaznavne tako pri odraslih kot otrocih.

In vitro študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku montelukasta je minimalen.

Izločanje. Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti odkrili v blatu, ki so ga zbirali 5 dni, in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih. Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni farmakokinetičnih podatkov.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60- krat večji odmerek od priporočenega pri odraslih) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Tega učinka ni bilo pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje slin, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost v primerjavi s kliničnim odmerjanjem. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost v primerjavi s kliničnim odmerjanjem). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti, za več kot 24-krat večji od klinične, ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičev

so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemska izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemske izpostavljenosti > 24-krat večji od klinične sistemske izpostavljenosti v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukastata v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnomu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega).

Ugotovili so, da montelukast pri miših ni fototoksičen za UVA, UVB ali vidni spekter svetlobe pri odmerkih do 500 mg/kg/dan (približno > 200-kratna sistemska izpostavljenost).

Montelukast ni bil ne mutagen v *in vitro* in *in vivo* preizkušanjih niti tumorogen pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

Filmska obloga tablete:

karnauba vosek
Opadry II Orange 85F23995, ki vsebuje:
polivinilalkohol
titanov dioksid
makrogol
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne shranjuje pri temperaturi nad 30 °C
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih
(OPA/aluminij/PVC/aluminijev pretisni omot)

Velikosti pakiranj:

7, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 98, 100 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev

7.IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

SPECIFAR SA,
1, 28 Octovriou str,
123 51 Atene, Grčija

8.ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-2627/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

03.12.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.06.2010