

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Brogalas 10 mg filmsko obložene tablete  
za odrasle in mladostnike, starejše od 15 let

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov: 89,30 mg laktoze monohidrata in 0,12 mg lecitina (iz soje) na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložene tablete

okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete bež barve

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brogalas 10 mg filmsko obložene tablete je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih odraslih in mladostnikih od 15. leta starosti z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih bolezen ni zadovoljivo nadzorovana z inhalacijskimi glukokortikoidi in pri katerih jemanje kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev  $\beta$  po potrebi ne omogoča zadovoljivega kliničnega nadzora astme. Pri tistih bolnikih z astmo, kjer je montelukast indiciran za zdravljenje astme, lahko montelukast lajša tudi simptome sezonskega alergijskega rinitisa.

Zdravilo Brogalas 10 mg filmsko obložene tablete je indicirano tudi za preprečevanje astme pri bolnikih, pri katerih je prevladujoča predvsem bronhokonstrikcija ob naporu.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

*Način uporabe:*

za peroralno uporabo

Tablete je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. s kozarcem vode).

Odmerek za odrasle in mladostnike, stare 15 let in več z astmo ali z astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom, je ena 10 mg filmsko obložena tableta vsak večer.

### *Splošna priporočila*

Terapevtski učinek zdravila Brogalas na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Zdravilo Brogalas filmsko obložene tablete se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba svetovati, naj z jemanjem zdravila Brogalas nadaljujejo tako takrat, ko je njihova astma nadzorovana, kot tudi v obdobjih poslabšanja bolezni. Zdravila Brogalas se ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, montelukast.

Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro delovanja jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike ženskega in moškega spola.

*Zdravljenje z zdravilom Brogalas v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme:*  
Zdravilo Brogalas se lahko doda k obstoječemu režimu zdravljenja bolnika.

*Inhalacijski glukokortikoidi:*

Zdravljenje z montelukastom je lahko dodatna terapija pri bolnikih, kjer inhalacijski glukokortikoidi in kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev  $\beta$  'po potrebi' ne omogočajo zadostnega kliničnega nadzora. Montelukast ne sme biti zamenjava za inhalacijske glukokortikoide (glejte poglavje 4.4).

*Druge razpoložljive jakosti/farmacevtske oblike:*

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za odrasle in mladostnike, stare 15 let in več.

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

4 mg žvečljive tablete so na voljo za otroke, stare 2 do 5 let.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino, sojo, arašide ali katerokoli pomožno snov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Bolnikom je treba naročiti, naj za zdravljenje akutnih napadov astme nikdar ne uporabijo peroralnega montelukasta in naj imajo za ta namen vedno takoj na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Če potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravnika takoj, ko je mogoče.

Z montelukastom se ne sme zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da je pri sočasni uporabi montelukasta odmerke peroralnih kortikosteroidov mogoče zmanjšati.

V redkih primerih imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, sistemsko eozinofilijo, ki se včasih kaže s kliničnimi znaki vaskulitisa, kot je Churg-Straussov sindrom. 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 ne izključiti ne potrditi. Zdravniki morajo biti pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo svojih bolnikov. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Bolniki, pri katerih acetilsalicilna kislina sproži napad astme, se morajo kljub zdravljenju z montelukastom izogibati jemanju acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

To zdravilo vsebuje laktozo.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Znano je, da prehranski sojini izdelki pri osebah, alergičnih na sojo, povzročajo alergijske reakcije, vključno s hudo anafilakso. Bolniki z znano alergijo na beljakovine arašidov so izpostavljeni povečanemu tveganju za hude reakcije na pripravke, ki vsebujejo sojo.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zdravilo Brogalas 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 "plazemska koncentracija – čas" (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker se montelukast presnavlja preko CYP 3A4, je predvsem pri otrocih ob uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4 kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

#### *Medsebojno delovanje montelukasta z drugimi zdravili*

*In vitro* študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovine, ki se primarno presnavljajo 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 o uporabi v nosečnosti ne kaže vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so redko poročali po prihodu zdravila na trg po svetu.

Montelukast se med nosečnostjo lahko uporablja le ob oceni, da je uporaba nedvomno nujna.

### 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.

Montelukast se pri doječih materah lahko uporablja le ob oceni, da je uporaba nedvomno nujna.

## 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 kot sledi:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih z astmo, starih 15 let in več,
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih bolnikih z astmo in s sezonskim alergijskim rinitisom, starih 15 ali več let
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih z astmo, starih 6 do 14 let in
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let.

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

Organski sistem	Odrasli bolniki, stari 15 let in starejši (dve 12-tedenski študiji; n=795)	Pediatrični bolniki, stari 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56-tedenski študiji; n=615)	Pediatrični bolniki, stari 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija; n=461) (dve 48-tedenski študiji; n=278)
-----------------	--	---	---

<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol	glavobol	
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			žeja

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

Skupno se je 502 pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, z montelukastom zdravilo vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dalj časa, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dalj časa. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

Po prihodu zdravila 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, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, vznemirjenostjo, razburjenostjo z agresivnim obnašanjem in tremorjem), anksioznost, depresija, nespečnost, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost) v zelo redkih primerih

**Bolezni živčevja:** omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad

**Srčne bolezni:** palpitacije

**Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:** krvavitve iz nosu

**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.

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

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V študijah zdravljenja kronične 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 imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so zajemala odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih v skladu z varnostnim profilom. V večini poročil o prevelikem odmerjanju do neželenih učinkov ni prišlo. 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 je montelukast mogoče dializirati s peritonealno dializo ali hemodializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

**Farmakoterapevtska skupina:** antagonisti levkotrienskih receptorjev

**Oznaka ATC:** R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in iz eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske receptorje (CysLT). CysLT receptorji tipa 1 (CysLT<sub>1</sub>) se pri ljudeh nahajajo v dihalnih poteh (vključno s celicami gladkih mišic in makrofagov dihalnih poti) in drugih pro-vnetnih celicah (vključno z eozinofilci in določenimi matičnimi celicami mieloidne vrste). CysLT povezujejo s patofiziologijo astme in alergijskega rinitisa. Z levkotrieni posredovani učinki pri astmi vključujejo bronhokonstrikcijo, izločanje sluzi, prepustnost žil in zbiranje eozinofilcev. Pri alergijskem rinitisu se CysLT sproščajo iz nosne sluznice po izpostavljenosti alergenom med zgodnjo in med pozno fazo alergijske reakcije in so povezani z znaki alergijskega rinitisa. Izkazalo se je, da intranazalno draženje s CysLT poveča uporabo v nosnih zračnih poteh in simptome nosne obstrukcije.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivno veže na CysLT<sub>1</sub> receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD<sub>4</sub>, 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 obe – zgodnjo in pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi zaviranja reakcije na antigen. 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 klinični 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 (FEV<sub>1</sub>) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (peak expiratory flow rate - 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 placebu.

Študije pri odraslih so pokazale sposobnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV<sub>1</sub>: 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 podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je imel po 12 tednih študije beklometazon večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

Za oceno montelukasta pri simptomatskem zdravljenju sezonskega alergijskega rinitisa so izvedli klinično študijo z odraslimi bolniki, starimi 15 let ali več z astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom. V tej študiji je uporaba montelukast tablet v odmerku 10 mg dnevno statistično pomembno izboljšala oceno dnevnih simptomov rinitisa v primerjavi s placebom. Ocena dnevnih simptomov rinitisa je povprečje ocene dnevnih nosnih simptomov (povprečje nosne kongestije, rinoreje, kihanja, srbenja v nosu) in ocene nočnih nosnih simptomov (povprečje nosne kongestije ob prebujanju, težave z usnavanjem, nočna prebujanja). Splošne ocene alergijskega rinitisa s strani bolnikov in zdravnikov so bile pomembno izboljšane v primerjavi s placebom. Ocena učinkovitosti pri astmi ni bila 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 placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo ( $FEV_1$  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  $FEV_1$  22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve  $FEV_1$  na vrednost v območju znotraj 5 % meje od  $FEV_1$  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 (največji padec  $FEV_1$  18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve  $FEV_1$  na vrednost v območju znotraj 5 % meje od  $FEV_1$  pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega odmernega intervala.

Pri bolnikih z astmo, občutljivih za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme ( $FEV_1$  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 zaužitju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok hrane 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 zaužita ne glede na čas obroka hrane.

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

### *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 na 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.

### *Biotransformacija:*

Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nemerljive 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 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, ni pričakovati, da bi bilo potrebno prilagajati odmerke pri bolnikih z ledvično okvaro. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni podatkov o farmakokinetiki montelukasta.

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, mehko blato in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost kot pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost kot pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila za več kot 24- krat večja od klinične, ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičkov so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69- kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24- krat večji od klinične sistemsko izpostavljenosti kliničnemu odmerku 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/m<sup>2</sup> pri miših in 30.000 mg/m<sup>2</sup> 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 sistemsko izpostavljenost).

Montelukast ni bil ne mutagen v *in vitro* in *in vivo* preizkušanih niti tumorogen pri glodavcih.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

laktoza monohidrat  
mikrokristalna celuloza  
premreženi natrijev karmelozat  
hidroksipropilceluloza  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

Opadry AMB TAN (80W27179), ki vsebuje:  
polivinilakohol  
titanov dioksid (E 171)  
smukec



rumeni železov oksid (E172)  
lecitin  
ksantanski gumi  
rdeči železov oksid (E 172)  
črni železov oksid (E 172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti:**

36 mesecev

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

## **6.5 Vrsta obojnine in vsebina**

Pakirano v pretisne omote iz PA/ALL/PVC aluminijaste folije v zloženki.  
Velikosti pakiranja: 28, 56, 98 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Galex d.d.  
Tišinska ulica 29g  
9000 Murska Sobota  
Slovenija

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

5363-I-1401/10

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

22.07.2010

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12.04.2010