

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Actamone 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat, 90,7 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Kvadratne, bikonveksne filmsko obložene tablete umazano bele barve, velikosti 7,9 mm x 7,9 mm z oznako M vtisnjeno na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Actamone je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, starih 15 let ali več, ki imajo blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma ni ustrezno nadzorovana z inhalacijskimi kortikosteroidi in pri katerih kratkodelujoči agonisti beta pri uporabi "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme. Tistim astmatičnim bolnikom, starim 15 let ali več, pri katerih je zdravilo Actamone indicirano za zdravljenje astme, lahko to zdravilo tudi simptomatsko olajša sezonski alergijski rinitis.

Zdravilo Actamone je pri bolnikih, starih 15 let ali več, indicirano tudi za preprečevanje astme, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno dejavnostjo izzvana bronhokonstrikcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe:

Tableto je treba zaužiti z zadostno količino tekočine.

Odmerjanje

Odmerjanje pri bolnikih, starih 15 let ali več, ki imajo astmo ali astmo in hkrati sezonski alergijski rinitis, je ena 10 mg tableta na dan, ki jo je treba vzeti zvečer.

Splošna priporočila.

Terapevtski učinek zdravila Actamone na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, naj zdravilo Actamone jemljejo tako v primeru, ko je astma pod nadzorom, kot tudi v obdobjih poslabšanja astme. Zdravilo Actamone se ne sme uporabljati hkrati z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto učinkovino, montelukast.

Zdravilo Actamone se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Starejšim bolnikom in bolnikom 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 Actamone v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.

Zdravilo Actamone je mogoče dodati bolnikovemu obstoječemu režimu zdravljenja.

Ko je zdravilo Actamone uporabljeno kot dodatno zdravilo inhalacijskim kortikosteroidom se zdravilo Actamone ne sme nenadno nadomestiti inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Za otroke, stare od 6 mesecev do 14 let, so lahko na voljo druge jakosti in farmacevtske oblike montelukasta.

5 mg žvečljive tablete so na voljo za pediatrično populacijo od 6 do 14 let.

4 mg žvečljive tablete so na voljo za pediatrično populacijo od 2 do 5 let.

4 mg peroralna zrnca so na voljo za pediatrično populacijo od 6 mesecev do 5 let.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnoza perzistentne astme pri zelo majhnih otrocih (6 mesecev do 2 let) mora biti postavljena s strani pediatra ali pulmologa.

Bolnikom je treba svetovati, naj montelukasta za peroralno uporabo ne uporabljajo za zdravljenje akutnih napadov astme in naj imajo za takšne primere vedno na voljo ustrezno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Bolniki se morajo čim prej posvetovati z zdravnikom, če potrebujejo več inhalacij kratkodelujočega agonista beta kot po navadi.

Inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov se ne sme nenadno nadomestiti z montelukastom.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasni uporabi montelukasta odmerke peroralnih kortikosteroidov lahko zmanjša.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki se včasih pokaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, ki je v skladu z Churg-Straussovemu sindromom, stanju, ki se ga pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili včasih povezani z zmanjšanjem ali prenehanjem uporabe peroralnih kortikosteroidov. Čeprav ni bila dokazana vzročna povezanost z antagonisti levkotrienskih receptorjev morajo biti zdravniki pri bolnikih pozorni na eozinofilijo, vaskulitičen izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Bolniki, ki imajo na acetilsalicilno kislino občutljivo astmo, kljub zdravljenju z montelukastom ne smejo jemati acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Zdravilo Actamone vsebuje laktozo. Bolniki z redkimi prirojenimi motnjami, kot so galaktozna intoleranca, laponska oblika zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcija glukoze-galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) za montelukast se je med sočasno uporabo fenobarbitala zmanjšala za približno 40 %. Ker se montelukast presnavlja s CYP3A4, 2C8 in 2C9, je – zlasti pri otrocih – potrebna previdnost, kadar je uporabljen sočasno z induktorji CYP3A4, 2C8 in 2C9, npr. s fenitoinom, fenobarbitalom ali rifampicinom.

Montelukast se lahko uporablja skupaj z drugimi pogosto uporabljenimi zdravili za profilakso in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerek montelukasta ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Toda podatki klinične študije medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in rosiglitazon (testni substrat, reprezentativen za zdravila, ki se presnavljajo predvsem s CYP 2C8), so pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ni pričakovati, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo zdravil, ki se presnavljajo s tem encimom (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat CYP 2C8 in, v manj pomembni meri, 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in gemfibrozil (zaviralec CYP 2C8 in 2C9), je gemfibrozil povečal sistemsko izpostavljenost montelukastu za 4,4-krat. V primeru sočasne uporabe montelukasta in gemfibrozila ali drugih močnih zaviralcev CYP 2C8 rutinska prilagoditev odmerka montelukasta ni potrebna, vendar pa se mora zdravnik zavedati možnosti povečanja neželenih učinkov.

Na podlagi podatkov *in vitro* ni pričakovati klinično pomembnih medsebojnih delovanj z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. s trimetoprimom). Sočasna uporaba montelukasta in itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP 3A4, ni pomembno povečala sistemske izpostavljenosti montelukastu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih ne kažejo škodljivih vplivov na nosečnost ali razvoj zarodka/plodu.

Omejeni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz o nosečnostih ne kažejo vzročne povezave med montelukastom in malformacijami (tj. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Zdravilo Actamone se sme v nosečnosti uporabljati le, če se oceni, da je uporaba res nujno potrebna.

Dojenje

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

Zdravilo Actamone se sme pri doječih materah uporabljati le, če se oceni, da je to res nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni pričakovati, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Vendar so posamezni bolniki v zelo redkih primerih navajali zaspanost ali omotico.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so preskušali v kliničnih študijah pri bolnikih s persistentno astmo, kot je napisano v nadaljevanju:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih astmatičnih bolnikih, starih 15 let ali več.
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih astmatičnih bolnikih, starih 15 let ali več, s sezonskim alergijskim rinitisom.
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih astmatičnih bolnikih, starih od 6 do 14 let.
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 5 let.
- 4 mg peroralna zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 2 leti

Montelukast so preskušali v kliničnih študijah pri bolnikih z intermitentno astmo, kot je napisano v nadaljevanju:- 4 mg peroralna zrnca in žvečljive tablete pri 1038 pediatričnih bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let.

Naslednji z zdravilom povezani neželeni učinki so bili v kliničnih študijah opisani pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) pri astmatičnih bolnikih, zdravljenih z montelukastom, in z večjo pogostnostjo kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Bolniki, stari 15 let ali več (dve 12-tedenski študiji, n = 795)	Pediatrični bolniki od 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija, n = 201) (dve 56-tedenski študiji, n = 615)	Pediatrični bolniki od 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija, n = 461) (ena 48-tedenska študija, n = 278)	Pediatrični bolniki od 6 mesecev do 2 let (ena 6-tedenska študija, n=175)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol		hiperkinezija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu	diareja
Bolezni kože in podkožja				ekcematični dermatitis, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preskušanjih z majhnim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

Skupno se je z montelukastom zdravilo 502 pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 5 let vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dlje časa in 534 bolnikov 12 mesecev ali dlje časa. Tudi pri teh bolnikih se varnostni profil med dolgotrajnim zdravljenjem ni spremenil.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih starih od 6 mesecev do 2 let se ni spremenil pri zdravljenjih do 3 mesecev.

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Neželeni učinki poročani po prihodu zdravila na trg so navedeni po organskih sistemih in specifičnih izrazih za neželeni učinek v spodnji tabeli. Kategorije pogostnosti so bile ocenjene na podlagi ustreznih kliničnih preskušanj.

Organski sistem	Izraz za neželeni učinek	Kategorija pogostnosti *
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal†	zelo pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	večja nagnjenost h krvavitvam	redki
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso	občasni
	eozinofilna infiltracija jeter	zelo redki

Psihiatrične motnje	nenormalnosti sanj, vključno z nočnimi morami, nespečnost, somnambulizem, anksioznost, agitiranost, vključno z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom in tremorjem**)	občasni
	motnje pozornosti, poslabšanje spomina	redki
	halucinacije, dezorientiranost, samomorilno razmišljanje in vedenje (suicidalnost)	zelo redki
Bolezni živčevja	omotica, zaspanost, parestezije/hipestezija, konvulzije	občasni
Srčne bolezni	palpitacije	redki
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	epistaksa	občasni
	Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4)	zelo redki
Bolezni prebavil	driska†, navzea†, bruhanje†	pogosti
	suhost ust, dispepsija	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvišanje serumskih transaminaz (ALT, AST),	pogosti
	hepatitis (vključno s holestatsko, hepatocelularno in mešano okvaro jeter)	zelo redki
Bolezni kože in podkožja	izpuščaji‡	pogosti
	podplutbe, urtikarija, srbenje	občasni
	angioedem	redki
	nodozni eritem, multififormni eritem	zelo redki
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, mialgija, vključno z mišičnimi krči	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija‡	pogosti
	astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edemi	občasni

* Kategorija pogostnosti: Za vsak izraz za neželeni učinek je opredeljena glede na incidenco, navedeno v podatkovni bazi kliničnih preskušanj: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

*Pogostnost: redki

† Ta neželeni učinek, zabeležen kot zelo pogost pri prejemnikih montelukasta, je bil zabeležen kot zelo pogost tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.

‡ Ta neželeni učinek, zabeležen kot pogost pri prejemnikih montelukasta, je bil zabeležen kot pogost tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V daljših študijah astme so odrasli bolniki montelukast prejeli 22 tednov v odmerkih do 200 mg/dan, v kratkoročnih 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. Vključena so poročila 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 primerov prevelikega odmerjanja 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, ali se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03D C03

Cisteinil levkotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz različnih celic, med drugim iz mastocitov in eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil levkotrienske receptorje (CysLT). Receptorji CysLT tipa 1 (CysLT₁) se nahajajo v človeških dihalih (mdr. v gladkih mišicah in makrofagih dihal) in na drugih proinflatornih celicah (vključno z eozinofilci in določenimi mieloičnimi matičnimi celicami). CysLT so povezani s patofiziologijo astme in alergijskega rinitisa. Pri astmi levkotrienski učinki levkotrienov vključujejo bronhokonstrikcijo, izločanje sluzi, prepustnost žil in kopičenje eozinofilcev. Pri alergijskem rinitisu se CysLT po izpostavljenosti alergenu sproščajo iz nosne sluznice tako med reakcijo zgodnje kot pozne faze in so povezani s simptomi alergijskega rinitisa. Ugotovljeno je, da intranazalna provokacija s CysLT poveča upornost nosnih dihalnih poti in simptome zamašenosti nosu.

Montelukast je peroralna aktivna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na CysLT₁ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo izzvano z inhalacijo LTD₄ že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v dveh urah po peroralni uporabi. Bronhodilatacijski učinek, povzročeni z agonistom beta je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe - zgodnje 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 periferni krvi ter je izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji fosirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdih FEV₁ (10,4 % glede na izhodiščno vrednost 2,7 %) in dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (24,5 l/min glede na začetno vrednost 3,3 l/min) ter pomembno zmanjšanje celotne uporabe agonista beta (-26,1 % glede na začetno vrednost -4,6 %). Izboljšanje ocene dnevnih in nočnih simptomov astme o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno bolje kot s placebom.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon montelukast v primerjavi z beklometazonom samim je znašal za FEV₁ 5,43 % v primerjavi z 1,04 %; uporaba agonista beta -8,70 % v primerjavi z 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan z inhalacijskim nastavkom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, je pa med 12-tedensko študijo beklometazon dosegel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetno vrednost za montelukast v primerjavi z beklometazonom za FEV₁ 7,49 % v prim. s 13,3 %; uporaba agonista beta -28,28 % v primerjavi -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom velik odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom dosegel podobne klinične odzive (npr. 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom je doseglo izboljšanje FEV₁ za približno 11 % ali več v primerjavi z začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo enak odziv).

Izvedena je bila klinična študija montelukasta za simptomatsko zdravljenje sezonskega alergijskega rinitisa pri odraslih astmatičnih bolnikih, starih 15 let ali več in s sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom. V tej študiji so 10-mg tablete montelukasta, uporabljene enkrat na dan, v primerjavi s placebom pokazale statistično značilno izboljšanje dnevne ocene simptomov rinitisa (*Daily Rhinitis Symptoms Score*). Ta ocena je povprečje ocene dnevnih nosnih simptomov (*Daytime Nasal Symptoms Score*) (povprečje zamašenosti nosu, rinoreje, kihanja, srbenja nosu) in ocene nočnih simptomov (*Nighttime Symptoms Score*) (povprečje zamašenosti nosu po prebujanju, težav pri tem, da bolnik zaspi, in nočnega prebujanja). Po globalni oceni bolnikov in zdravnikov so se simptomi alergijskega rinitisa v primerjavi s placebom bistveno izboljšali. Ocena učinkovitosti pri astmi ni bila primarni cilj te študije.

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

Pomembno zmanjšanje s telesnim naporom izzvane bronhokonstrikcije so dokazali v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji upad FEV₁ 22,33 % z montelukastom in 32,40 % s placebom, čas do okrevanja v okviru 5 % izhodiščnega FEV₁ 44,22 min v primerjavi s 60,64 min). Ta učinek je bil prisoten ves čas 12-tedenske študije. Zmanjšanje s telesnim naporom izzvane bronhokonstrikcije so dokazali tudi v kratkotrajni študiji pri pediatričnih bolnikih (največji upad FEV₁ 18,27 % v prim. s 26,11 %, čas do okrevanja v okviru 5 % začetne vrednosti FEV₁ 17,76 min v primerjavi s 27,98 min). Učinek je bil v obeh študijah dokazan na koncu odmernega intervala enkrat na dan.

Astmatičnih bolnikom, občutljivim za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno dobivali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo urejenost astme (FEV₁ 8,55 % v primerjavi z -1,74 % spremembe od izhodišča in zmanjšanje celotne uporabe agonista beta -27,78 % v primerjavi z 2,09 % spremembo glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Po uporabi 10-mg filmsko obložene tablete pri odraslih na tešče je povprečna največja koncentracija zdravila v plazmi (C_{max}) dosežena v 3 urah (t_{max}). Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na biološko uporabnost in C_{max} peroralno uporabljenega zdravila. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preskušanjih, v katerih so 10-mg filmsko obložene tablete aplicirali ne glede na čas obroka hrane.

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

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

Biotransformacija Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah s terapevtskimi odmerki je koncentracija presnovkov montelukasta v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih in otrocih nezaznavna.

In vitro študije z uporabo mikrosomov človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokromi P450 3A4, 2A6 in 2C9. Na podlagi dodatnih rezultatov s mikrosomi človeških jeter *in vitro* terapevtska koncentracija montelukasta v plazmi ne zavira citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku montelukasta je minimalen.

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

Značilnosti pri bolnikih Pri starejših bolnikih in bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter odmerkov ni treba prilagajati. Študije 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 insuficienco jeter (Child-Pugh > 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 biokemične spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov v serumu, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje slin, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti znaki so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročali > 17-kratno sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti za več kot 24-krat večji od klinične, ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. V študiji plodnosti samic pri podganah so pri odmerku 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24-krat večji od klinične sistemske izpostavljenosti klinečnemu 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 pri živalih izloča v mleko samice.

Po enem peroralnem odmerku natrijeve soli montelukasta do 5000 mg/kg pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah), kar je bil največji testirani odmerek, ni bilo smrtnih primerov. Ta odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnomu odmerku za odraslega človeka (glede na telesno maso odraslega bolnika težkega 50 kg).

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 na podlagi sistemske izpostavljenosti).

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
hidroksipropilceluloza
premreženi natrijev karmelozat
laktoza monohidrat
magnezijev stearat

Filmska obloga

laktoza monohidrat
hipromeloza 15cp
titanov dioksid (E171)
makrogol 4000
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA-Al-PVC/Al):
7, 28, 30, 56, 60, 98, 100 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandija

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

H/11/00112/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11.02.2011

Datum zadnjega podaljšanja: 21.04.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.09.2015