

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Montelukast Mylan 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 10 mg montelukasta v obliki natrijevega montelukasta.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena tableta vsebuje 0,0028 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Modre, filmsko obložene, okrogle bikonveksne tablete z zaobljenim robom in vtisnjeno oznako 'MO' nad '10' na eni in oznako 'M' na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Montelukast Mylan je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih z blago do zmerno vztrajno astmo, ki niso zadovoljivo nadzorovani z inhalacijskimi kortikosteroidi, in pri katerih jemanje kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta po potrebi ne omogoča zadostnega kliničnega nadzora astme. Pri bolnikih, kjer je zdravilo Montelukast Mylan indicirano za zdravljenje astme, lahko to zdravilo lajša tudi simptome sezonskega alergijskega rinitisa.

Zdravilo Montelukast Mylan je indicirano tudi za preventivno zdravljenje astme, pri kateri je prevladujoča značilnost obremenitvena bronhokonstrikcija.

Zdravilo Montelukast Mylan 10 mg filmsko obložene tablete je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starih 15 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek za odrasle bolnike in mladostnike, stare 15 let ali več, z astmo ali z astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom, je ena 10 mg tableta na dan, ki se jo vzame zvečer.

Zdravila Montelukast Mylan se ne sme jemati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, montelukast.

Splošna priporočila:

Terapevtski učinek montelukasta na parametre nadzora astme nastopi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, naj nadaljujejo z jemanjem zdravila Montelukast Mylan tudi, kadar je bolezen pod nadzorom, kakor tudi v obdobjih poslabšanja.

Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebno prilagajati odmerka. O bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Odmerjanje je enako za oba spola.

Pediatrična populacija

Zdravila Montelukast Mylan 10 mg filmsko obložene tablete ne dajajte otrokom, starim manj kot 15 let. Varnost in učinkovitost tablet montelukast pri otrocih, mlajših od 15 let, nista dokazani. Na voljo so druge farmacevtske oblike/jakosti zdravilne učinkovine montelukast. Za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 2 do 5 let, so na voljo žvečljive tablete v jakosti 4 mg, za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 6 do 14 let, pa so na voljo žvečljive tablete v jakosti 5 mg. Za zdravljenje pediatričnih bolnikov, starih od 6 mesecev do 5 let, so lahko na voljo 4 mg zrnca.

Zdravilo Montelukast Mylan in zdravljenje z drugimi zdravili proti astmi:

Kadar se zdravilo Montelukast Mylan uporablja kot dodatno zdravljenje k inhalacijskim kortikosteroidom, zdravilo Montelukast Mylan ne sme nenadoma nadomestiti inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Montelukast Mylan se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila

Bolnikom je treba svetovati, naj nikoli ne jemljejo peroralnega montelukasta za zdravljenje akutnih napadov astme in naj imajo vedno pri roki običajno ustrezno urgentno zdravilo za ta namen. Če nastopi akutni napad, je treba uporabiti inhalacijski kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta. Če bolnik potrebuje več inhalacij kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta kot običajno, se mora čim prej posvetovati z zdravnikom.

Montelukast ne sme nenadoma nadomestiti inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi dokazovali, da se ob sočasnem jemanju montelukasta lahko zmanjša odmerke peroralnih kortikosteroidov.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti astmi, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki ima včasih klinične značilnosti vaskulitisa, ki ustrezajo Churg-Straussovemu sindromu, to je stanje, ki se ga pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili občasno povezani z zmanjševanjem odmerka ali ukinitvijo zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi.

Čeprav vzročna povezava z antagonisti levkotrienskih receptorjev ni bila potrjena, morajo biti zdravniki pri bolnikih pozorni na morebitni pojav eozinofilije, vaskulitičnega izpuščaja, poslabšanja pljučnih simptomov, srčnih zapletov in/ali nevropatije. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, ga je treba ponovno pregledati in oceniti režim zdravljenja.

Zdravljenje z montelukastom ne spremeni dejstva, da se morajo bolniki, pri katerih se astma poslabša ob uporabi acetilsalicilne kisline, še naprej izogibati uporabi acetilsalicilne kisline in drugih nesteroidnih protivnetnih zdravil.

Filmsko obložene tablete vsebujejo barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko bolniki jemljejo sočasno z drugimi rutinskimi zdravili za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerek montelukasta ni imel klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko naslednjih zdravil: teofilina,

prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Površina pod krivuljo plazemske koncentracije (AUC) za montelukast se je zmanjšala za približno 40 % pri bolnikih, ki so sočasno jemali fenobarbital. Ker se montelukast presnavlja preko CYP 3A4 2C8 in 2C9, je potrebna previdnost, zlasti pri otrocih, pri sočasni uporabi montelukasta in spodbujevalcev CYP 3A4, 2C8 in 2C9, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin.

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije o medsebojnem delovanju zdravil montelukast in rosiglitazon (preskusni substrat, reprezentativen za zdravila, ki se primarno presnavljajo preko CYP 2C8) pokazale, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ni pričakovati, da bi montelukast pomembno spremenil presnovo zdravil, ki se presnavljajo preko tega encima (na primer paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da se montelukast kot substrat v večji meri presnavlja s CYP 2C8, v manjši meri pa s CYP 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja montelukasta in gemfibrozila (zaviralec CYP 2C8 in CYP 2C9), je gemfibrozil za 4,4-krat povečal sistemsko izpostavljenost montelukasta. Pri sočasnem zdravljenju z gemfibrozilom ali ostalimi močnimi zaviralci CYP 2C8, rutinska prilagoditev odmerka montelukasta sicer ni potrebna, zdravnik pa se mora zavedati možnosti pogostejšega pojavljanja neželenih učinkov.

Na podlagi podatkov *in vitro* študij ni pričakovati klinično pomembnih interakcij z šibkejšimi zaviralci CYP 2C8 (npr. trimetoprimom). Sočasno jemanje montelukasta in itrakonazola, močnega zaviralca CYP 3A4, ni bistveno povečalo sistemske izpostavljenosti montelukastu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Študije na živalih niso pokazale škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Omejeni podatki iz razpoložljivih podatkovnih baz o nosečnosti ne kažejo vzročne povezave med zdravilom Montelukast Mylan in malformacijami (okvare na okončinah), o katerih so v redkih primerih poročali med spremljanjem zdravila v obdobju trženja po svetu.

Zdravilo Montelukast Mylan se lahko med nosečnostjo uporablja le, če je to zares nujno.

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, ali se montelukast/njegovi presnovki izločajo v materino mleko pri ljudeh.

Zdravilo Montelukast Mylan se lahko v obdobju dojenja uporablja le, če je to zares nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Montelukast nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so posamezniki v zelo redkih primerih poročali o zaspanosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so proučevali v naslednjih kliničnih študijah:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih in mladostnikih z astmo, starih 15 let ali več.
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih bolnikih in mladostnikih z astmo in s sezonskim alergijskim rinitisom, starih 15 let ali več.
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih bolnikih z astmo, starih od 6 do 14 let.

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah jemali montelukast, poročali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in z večjo pogostnostjo kot pri bolnikih, ki so jemali placebo:

| Organski sistem | Odrasli bolniki, stari 15 let ali več (dve 12-tedenski študiji; n = 795) | Pediatrični bolniki, stari od 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 | |

Pri podaljšanem zdravljenju se v kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov, ki so trajale manj kot 2 leti pri odraslih, in do 12 mesecev pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, varnostni profil ni spremenil.

Preglednica z neželenimi učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja, so v spodnji tabeli razdeljeni glede na organske sisteme in specifične neželene učinke. Razdelitev neželenih učinkov po pogostnosti temelji na ustreznih kliničnih preskušanjih.

| Organski sistem | Neželeni učinki | Pogostnost* |
|---|---|--------------|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužbe zgornjih dihal ¹ | zelo pogosti |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | povečana nagnjenost h krvavitvam | redki |
| Bolezni imunskega sistema | preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso | občasni |
| | jetrna infiltracija eozinofilcev | zelo redki |
| Psihiatrične motnje | nenormalne sanje, vključno z nočnimi morami, nespečnost, somnambulizem, anksioznost, agitacija z nasilnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, nemirom, tremorjem [§]) | občasni |
| | motnje pozornosti, težave s spominom | redki |
| | halucinacije, dezorientiranost, samomorilne misli in vedenje (samomorilnost) | zelo redki |
| Bolezni živčevja | omotica, zaspanost, parestezija/hipestezija, epileptični napadi | občasni |
| Srčne bolezni | palpitacije | redki |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinuma | epistaksa | občasni |
| | Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4), pljučna eozinofilija | zelo redki |

| | | |
|---|--|------------|
| Bolezni prebavil | diareja ² , navzea ² , bruhanje ² | pogosti |
| | suha usta, dispepsija | občasni |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | povečane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST) | pogosti |
| | hepatitis (holestatični, hepatocelularni in mešani vzorec poškodb jeter) | zelo redki |
| Bolezni kože in podkožja | izpuščaj ² | pogosti |
| | modrice, 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 | povišana telesna temperatura ² | pogosti |
| | astenija/utrujenost, slabo počutje, edem | občasni |
| <p>* Kategorija pogostnosti: definirana za vsak neželeni učinek na osnovi podatkov o pogostnosti poročanja v kliničnih preskušanjih: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $<1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $<1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $<1/1.000$), zelo redki ($<1/10.000$).</p> <p>¹ O omenjenem neželenem učinku so zelo pogosto poročali tako pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli montelukast, kot tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.</p> <p>² O omenjenem neželenem učinku so pogosto poročali tako pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli montelukast, kot tudi pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih prejeli placebo.</p> <p>[§] Kategorija pogostnosti: redki</p> | | |

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
 Sektor za farmakovigilanco
 Nacionalni center za farmakovigilanco
 Slovenčeva ulica 22
 SI-1000 Ljubljana
 Tel: +386 (0)8 2000 500
 Faks: +386 (0)8 2000 510
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
 spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V študijah pri bolnikih s kronično astmo so bolniki jemali montelukast v odmerkih do 200 mg/dan 22 tednov in v kratkotrajnih študijah do 900 mg/dan približno 1 teden brez klinično pomembnih neželenih učinkov.

V obdobju trženja in v kliničnih študijah so poročali o primerih akutnega prevelikega odmerjanja z montelukastom. Ta poročila zajemajo odrasle in otroke, z odmerki celo do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42-mesečnem otroku). Opaženi klinični in laboratorijski izvidi so ustrezali varnostnemu profilu pri odraslih in pediatričnih bolnikih. Večina bolnikov, ki so vzeli prevelike odmerke, ni imela neželenih učinkov.

Simptomi prevelikega odmerjanja

Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, somnolenco, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja

Ni specifičnih podatkov o zdravljenju prevelikega odmerjanja z montelukastom. Ni znano, ali se montelukast lahko dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antagonisti levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03DC03

Mehanizem delovanja

Cisteinil - levkotrieni (LTC₄, LTD₄ in LTE₄) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz številnih celic, vključno z mastociti in eozinofilci. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil - levkotrienske (CysLT) receptorje. CysLT receptorji tipa 1 (CysLT1) 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 kopičenje eozinofilcev. Pri alergijskem rinitisu se CysLT sproščajo iz nosne sluznice po izpostavljenosti alergenu tako med zgodnjo in pozno fazo alergijske reakcije in so povezani z znaki alergijskega rinitisa. Izkazalo se je, da intranazalno draženje s CysLT poveča upor v nosnih zračnih poteh in simptome nosne obstrukcije.

Farmakodinamični učinki

Montelukast je peroralno delujoča zdravilna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na receptorje CysLT1. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, sproženo z inhalacijo LTD₄, in to že v majhnih odmerkih po 5 mg. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralnem jemanju. Bronhodilatacijski učinek agonista adrenergičnih receptorjev beta in montelukasta se seštevata. Zdravljenje z montelukastom zavira bronhokonstrikcijo zaradi izpostavljenosti antigenom tako v zgodnji kot v pozni fazi. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v perifernem krvnem obtoku pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V drugi študiji je montelukast pomembno zmanjšal število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu) in perifernem krvnem obtoku, pri čemer se je izboljšal klinični nadzor astme.

Klinična učinkovitost in varnost

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom dokazano pomembno izboljšal jutranji FEV₁ (sprememba od izhodišča 10,4 % v primerjavi z 2,7 %) in hitrost dopoldanskega največjega ekspiracijskega pretoka (PEFR) (sprememba od izhodišča 24,5 l/min v primerjavi s 3,3 l/min) ter pomembno zmanjšal skupno porabo agonistov adrenergičnih receptorjev beta (sprememba od izhodišča -26,1 % v primerjavi z -4,6 %). Izboljšanje izida o dnevni in nočni simptomih astme, o katerem so poročali bolniki, je bilo bistveno boljše kot pri placebu.

Študije pri odraslih so dokazale sposobnost montelukasta, da doprinese k kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (sprememba FEV₁ od izhodišča za inhalacijski beklometazon in montelukast v primerjavi z beklometazonom je 5,43 % v primerjavi z 1,04 %; uporaba agonistov adrenergičnih receptorjev beta: -8,70 % v primerjavi z 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat dnevno s podaljškom) je bil začetni učinek montelukasta hitrejši,

čprav je bil v 12-tedenski študiji beklometazon v povprečju učinkovitejši (sprememba FEV₁ od izhodišča ob montelukastu v primerjavi z beklometazonom: 7,49 % v primerjavi s 13,3 %; uporaba agonistov adrenergičnih receptorjev beta: -28,28 % v primerjavi z -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom velik odstotek bolnikov, ki so jemali montelukast, dosegel podoben klinični odziv (na primer 50 % bolnikov, ki so jemali beklometazon, je doseglo izboljšanje FEV₁ za približno 11 % ali več od izhodišča, v primerjavi z 42 % bolnikov, ki so enak odziv dosegli ob montelukastu).

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 tablet montelukasta v odmerku 10 mg na dan 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 pri tem, da bolnik zaspi, 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 od 6 do 14 let, je montelukast 5 mg enkrat dnevno, v primerjavi s placebom, pomembno izboljšal respiratorno funkcijo (sprememba FEV₁ za 8,71 % vs. 4,16 % od izhodišča; jutranji PEFR 27,9 l/min vs. 17,8 % l/min od izhodišča) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev beta (-11,7 % vs. +8,2 % od izhodišča).

V 12-tedenski študiji pri odraslih so dokazali pomembno zmanjšanje obremenitvene bronhokonstrikcije (EIB) (največji padec FEV₁ 22,33 % za montelukast v primerjavi z 32,40 % za placebo; čas povrnitve na vrednost v okviru 5 % od izhodiščnega FEV₁ 44,22 min v primerjavi s 60,64 min). Opisani učinek je bil dosleden med celotno 12-tedensko študijo. Zmanjšanje z naporom povzročene bronhokonstrikcije so dokazali tudi v kratkotrajni študiji pri pediatričnih bolnikih (največji padec FEV₁ 18,27 % v primerjavi s 26,11 %; čas povrnitve na vrednost v okviru 5 % od izhodiščnega FEV₁ 17,76 min v primerjavi s 27,98 min). Učinkovitost so v obeh študijah dokazali na koncu intervala odmerjanja enkrat dnevno.

Pri bolnikih z astmo, občutljivih za acetilsalicilno kislino, ki so sočasno jemali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (sprememba FEV₁ od izhodišča 8,55 % v primerjavi z -1,74 %; sprememba skupne porabe agonistov adrenergičnih receptorjev β od izhodišča: -27,78 % v primerjavi z 2,09 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Montelukast se po peroralnem jemanju hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena v 3 urah (T_{max}) po dajanju na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obroki hrane ne vplivajo na peroralno biološko uporabnost in na C_{max}. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih študijah z uporabo 10 mg filmsko obložene tablete, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane. Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih C_{max} dosežena v 2 urah po dajanju na tešče. Povprečna peroralna biološka razpoložljivost je 73 % in se pri standardnih obrokih hrane zmanjša na 63 %.

Porazdelitev

Vezava montelukasta na beljakovine v plazmi znaša več kot 99 %. Volumen porazdelitve montelukasta v stanju dinamičnega ravnovesja je v povprečju 8 do 11 litrov. Študije pri podganah z radioaktivno označenim montelukastom kažejo na minimalno porazdelitev preko možganskokrvne pregrade. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

Biotransformacija

Montelukast se obsežno presnavlja. V študijah s terapevtskimi odmerki so koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja nedoločljive tako pri odraslih kot pri otrocih.

V presnovi montelukasta je glavni encim citokrom P450 2C8, CYP 3A4 in 2C9 lahko sodelujeta, vendar v manjši meri. Pri zdravih prostovoljcih, ki so dnevno prejeli 10 mg odmerke montelukasta, itrakonazol, zaviralec CYP 3A4 ni spremenil farmakokinetičnih parametrov montelukasta. Študije *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta 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 se je 86 % radioaktivnosti pojavilo v blatu v 5 dneh in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati, skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih

Pri starejših bolnikih ali bolnikih z blago do zmerno insuficienco jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, ni pričakovati, da bi bilo pri bolnikih z ledvično okvaro treba prilagajati odmerek. Ni podatkov o farmakokinetiki montelukasta pri bolnikih s hudo insuficienco jeter (Child-Pugh seštevek > 9).

Pri velikih odmerkih montelukasta (20-kratnem in 60-kratnem priporočenem odmerku za odrasle) so opazili zmanjšanje koncentracije teofilina v plazmi. Takšnega učinka pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše biokemične spremembe ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov v serumu, ki so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje slin, prebavni simptomi, mehko blato in ionsko neravnovesje. Opažali so jih pri odmerkih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost > 17-krat večja kot pri kliničnih odmerkih. Pri opicah so opisane neželene učinke zasledili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemska izpostavljenost v primerjavi s kliničnim odmerkom). V študijah pri živalih montelukast ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja pri odmerkih, ki so presegali klinično sistemska izpostavljenost za več kot 24-krat. V študijah plodnosti pri samicah podgan so opazili blago zmanjšanje telesne mase mladičev ob odmerku po 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemska izpostavljenost). V študijah na kuncih so v primerjavi s kontrolno skupino opazili večjo pojavnost nepopolne osifikacije pri > 24-kratni klinični sistemska izpostavljenosti. Pri podganah niso opažali nepravilnosti. Izkazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja placentno pregrado in se izloča v mleko.

Po enkratnem peroralnem odmerku natrijevega montelukastata do 5000 mg/kg pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših oziroma 30.000 mg/m² pri podganah), kar je bil največji testirani odmerek, ni bilo smrtnih primerov. Takšen odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevniemu odmerku za odraslega človeka (na osnovi telesne mase odraslega bolnika 50 kg).

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

V testih *in vitro* ali *in vivo* montelukast ni bil mutagen in ni povzročal tumorjev pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro

celuloza, mikrokristalna
manitol, granulirani
premreženi natrijev karmelozat
magnezijev stearat

natrijev lavrilsulfat
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni

Filmska obloga

polidekstroza
titanov dioksid
hipromeloza
triacetin
indigotin (E132)
makrogol 400
sončno rumeno FCF (E110)
makrogol 8000

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/Al pretisni omoti v škatlicah s po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Al/Al perforirani enoodmerni pretisni omoti v škatlicah s po 28 x 1 filmsko obloženo tableto.

Polipropilenski vsebniki s polietilenskim pokrovom s 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 in 500 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

H/10/01058/001-023

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 11. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 9. 3. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 2. 2017