

1 IME ZDRAVILA

Montelukast Synthron 10 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 10 mg montelukasta.

Pomožna snov: laktoza monohidrat 89,3 mg na tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Filmsko obložene tablete v odmerku 10 mg so svetlo rumene do bež barve, okrogle, bikonveksne tablete. Tablete imajo vtisnjeni oznaki "M9UT" in "10" na eni strani.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Filmsko obložene tablete v odmerku 10 mg so indicirane za dodatno zdravljenje astme pri bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme. Pri tistih astmatikih, pri katerih je montelukast indiciran za zdravljenje astme, se lahko z montelukastom tudi lajša simptome sezonskega alergijskega rinitisa.

Filmsko obložene tablete v odmerku 10 mg so tudi indicirane za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

peroralna uporaba

Odmerek za odrasle in mladostnike, stare 15 let ali več, ki imajo astmo ali sočasno astmo in sezonski alergijski rinitis, je ena tableta v odmerku 10 mg na dan. Tableto je treba zaužiti zvečer.

Splošna priporočila

Terapevtski učinek zdravila Montelukast Synthron na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Zdravilo Montelukast Synthron se lahko jemlje s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila Montelukast Synthron nadaljujejo, čeprav je astma pod nadzorom, tako kot tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Pri 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.

Filmsko obložene tablete v odmerku 10 mg se ne smejo uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino, montelukast.

Zdravljenje z zdravilom Montelukast Synthron v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme

Zdravilo Montelukast Synthron je mogoče dodati bolnikovemu obstoječemu režimu zdravljenja.

Inhalacijski kortikosteroidi

Zdravljenje z zdravilom Montelukast Synthron se lahko uporablja kot dodatno zdravljenje bolnikov, če druga zdravila, kot na primer inhalacijski kortikosteroidi, ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora. Z montelukastom se ne sme zamenjati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

Žvečljive tablete v odmerku 5 mg so na voljo za otroke in mladostnike, stare 6 do 14 let.

Žvečljive tablete v odmerku 4 mg so na voljo za otroke, stare 2 do 5 let.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnike je treba opozoriti, naj za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo montelukasta, ki se daje peroralno, in da naj imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Če bolniki potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Z montelukastom se ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov. Ni podatkov, ki bi pokazali, da se lahko pri sočasni uporabi montelukasta 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-Strausovim 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. Možnost, da so lahko antagonisti levkotrienskih receptorjev povezani s pojavom Churg-Strausovega sindroma, ne more biti ne izključena ne potrjena. Zdravniki morajo biti pri svojih bolnikih pozorni na pojav eozinofilije, vaskulitičnega izpuščaja, poslabšanja pljučnih simptomov, srčnih zapletov in/ali nevropatije. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihov režim zdravljenja.

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

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

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 odmerek 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 odvisnosti od časa (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 učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazilo spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

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

Zdravilo Montelukast Synthron se lahko med nosečnostjo uporablja le, če se oceni, da je to nujno potrebno.

Dojenje

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

Zdravilo Montelukast Synthron se lahko pri doječih materah uporablja le, če se oceni, da je to nujno potrebno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni pričakovati, 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 je opisano v nadaljevanju:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več;
- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 400 odraslih astmatikih, starih 15 let ali več, s sezonskim alergijskim rinitisom;
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1.750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let.

Za razvrščanje neželenih učinkov po pogostnosti se uporablja naslednja terminologija: 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 ($< 1/10.000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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 bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Odrasli bolniki 15 let in več (dve 12-tedenski študiji; n = 795)	Pediatrični bolniki 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n = 201) (dve 56-tedenski študiji; n = 120)
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 6 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

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

Infekcijske in parazitske bolezni
Okužba zgornjih dihal.

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, hoja v spanju, razdražljivost, anksioznost, nemir, razburjenost vključno z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, tremor, depresija, v zelo redkih primerih samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost).

Bolezni živčevja

Omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad.

Srčne bolezni

Palpitacije.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Epistaksa.

Bolezni prebavil

Driska, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST), hepatitis (vključno s holestatsko, hepatocelularno in mešano poškodbo jeter).

Bolezni kože in podkožja

Angioedem, modrice, urtikarija, pruritus, izpuščaj, nodozni eritem.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Artralgiya, mialgiya, 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 (CSS) (glejte poglavje 4.4).

4.9

Preveliko odmerjanje

Simptomi

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah montelukasta so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Ta poročanja vključujejo poročila o odraslih in otrocih, ki so prejeli odmerke vse do 1.000 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, somnolenco, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Zdravljenje

Specifične informacije o zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta niso na voljo. V študijah kronične astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v kratkotrajnih študijah pa

približno en teden do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Ni znano, ali 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: R03DC03

Cisteinil levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in iz eozinofilcev. Ti pomembni mediatorji astme se vežejo na cisteinil levkotrienske receptorje (Cys-LT). Receptorje Cys-LT tipa 1 (Cys-LT1) najdemo v človeških dihalnih poteh (vključno z gladkomišičnimi celicami in makrofagi v dihalnih poteh) in na drugih provnetnih celicah (vključno z eozinofilci in nekaterimi matičnimi celicami mieloične vrste). Receptorji Cys-LT so povezani s patofiziologijo astme in alergijskega rinitisa. Pri astmi spadajo med učinke, sprožene prek levkotrienskih mediatorjev, bronhokonstrikcija, izločanje sluzi, prepustnost krvnih žil in kopičenje eozinofilcev.

Pri alergijskem rinitisu se Cys-LT sproščajo prek nosne sluznice po izpostavljenosti alergenom tako v zgodnji kot pozni fazi reakcij, poleg tega pa so povezani s simptomi alergijskega rinitisa. Pokazalo se je, da intranazalno draženje s Cys-LT poveča upor v nosnih dihalnih poteh in okrepi simptome nosne obstrukcije.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivno veže na receptor Cys-LT1. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD_4 že v odmerku tako nizkem kot 5 mg. Bronhodilatacijo so opazili v 2. urah po peroralnem dajanju. 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, hkrati pa 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 izdiha (FEV_1) (za 10,4 % v primerjavi z 2,7 % glede na začetno vrednost) in dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min v primerjavi z 3,3 l/min glede na začetno vrednost) ter pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (-26,1 % v primerjavi z -4,6 % glede na začetno vrednost).

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 inhalacijskega kortikosteroida (odstotne spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon skupaj z montelukastom v primerjavi z beklometazonom; za FEV₁: 5,43 % v primerjavi z 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70 % v primerjavi z 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 mikrogramov dvakrat dnevno ob uporabi nastavka) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (odstotne spremembe glede na začetno vrednost za montelukast v primerjavi z beklometazonom; za FEV₁: 7,49 % v primerjavi s 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % v primerjavi z -43,89 %). Vendar 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, s katero so ovrednotili montelukast glede simptomatskega zdravljenja sezonskega alergijskega rinitisa pri odraslih astmatikih, starih 15 let ali več, ki so imeli sočasno sezonski alergijski rinitis. Ta študija je pokazala, da se je z uporabo tablet v odmerku 10 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšala dnevna vrednost simptomov rinitisa. Dnevna vrednost simptomov rinitisa je povprečje vrednosti dnevnih nosnih simptomov (povprečje za kongestijo nosne sluznice, rinorejo, kihanje, nosno srbečico) in vrednosti nočnih simptomov (povprečje za kongestijo nosne sluznice ob prebuditvi, težave z odhodom spat in vrednosti nočnega prebujanja). Splošne ocene alergijskega rinitisa, ki so jih podali bolniki in zdravniki, so se v primerjavi s placebom pomembno izboljšale. Ovrednotenje učinkovitosti glede astme 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 placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV₁ za 8,71 % v primerjavi z 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEF_R za 27,9 l/min v primerjavi z 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta "po potrebi" (-11,7 % v primerjavi s +8,2 % glede na začetno vrednost).

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so dokazali v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji upad FEV₁ je znašal 22,33 % z montelukastom, v primerjavi z 32,40 % za placebo; čas okrevanja v okviru 5% izhodiščnega FEV₁ je znašal 44,22 min v primerjavi s 60,64 min). Ta učinek je bil prisoten ves čas 12-tedenske študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so dokazali tudi v kratkotrajni študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji upad FEV₁ je znašal 18,27 % v primerjavi s 26,11 %; čas okrevanja v okviru 5 % izhodiščnega FEV₁ je znašal 17,76 min v primerjavi s 27,98 min). Učinek je bil v obeh študijah dokazan na koncu odmernega intervala enkrat na dan.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v

primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV₁: 8,55 % v primerjavi z -1,74 % glede na začetno vrednost in zmanjšalo potrebo po uporabi agonistov beta za (-27,78 % v primerjavi z 2,09 % glede na začetno vrednost zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri filmsko obloženi tableti v odmerku 10 mg je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija (C_{max}) dosežena 3 ure (T_{max}) po uporabi na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost znaša 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in C_{max}. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih s filmsko obloženo tableto v odmerku 10 mg, pri jemanju, ki ni bilo odvisno od časa zaužitja hrane.

Pri žvečljivi tableti v odmerku 5 mg je pri odraslih vrednost C_{max} dosežena 2 uri po uporabi na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost znaša 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Porazdelitev

Montelukast se v več kot 99 % veže 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 prehajanje preko hematoencefalne 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 s terapevtskimi odmerki so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nezaznavne tako pri odraslih kot otrocih.

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 z 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

Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti pojavilo v blatu, ki so ga zbirali 5 dni, in manj kot 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 insuficienco jeter odmerkov ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, se predvideva, da odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati.

Za bolnike s hudo insuficienco jeter (ocena po Child-Pugh lestvici >9) za farmakokinetiko montelukasta ni podatkov.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60-krat večji odmerki 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 pri 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 sline, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili več kot 17-kratno sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (več kot 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah pri živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 24-krat večja od klinične, ni vplival na plodnost ali sposobnost razmnoževanja. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičkov so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (več kot 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti, ki je bila več kot 24-krat večja od klinične sistemske izpostavljenosti kliničnemu odmerku, v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve lobanje. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratnem peroralnem odmerku natrijevega montelukasta 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. Ta odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega bolnika).

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

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

Mikrokristalna celuloza

Laktoza monohidrat

Premreženi natrijev karmelozat (E468)

Malo (rahlo) substituirana hidroksipropilceluloza

Magnezijev stearat (E470b)

Obloga:

Hipromeloza (E464)

Hidroksipropilceluloza (E463)

Titanov dioksid (E171)

Rumeni železov oksid (E172)

Rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo ne potrebuje posebnih pogojev shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/Al pretisni omoti

Velikosti pakiranj:

pretisni omoti po 7, 10, 20, 28, 30, 50, 56, 90, 98, 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebna navodila za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Synthon B.V.

Microweg 22

6545 CM Nijmegen

Nizozemska

8 ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2367/11

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.12.2011

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.05.2011