

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Montelukast Teva 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10,40 mg natrijevega montelukastata v količini, ki ustreza 10 mg montelukasta.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena filmsko obložena tableta vsebuje 122,2 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Okrogle filmsko obložene tablete bež barve, z vtisnjeno oznako »93« na eni strani in »7426« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Montelukast je indiciran za zdravljenje astme kot dodatna terapija pri tistih bolnikih, starih 15 let ali več, z blago do zmerno vztrajno astmo, ki ni zadovoljivo nadzorovana z inhalacijskimi kortikosteroidi in pri katerih jemanje kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev β 'po potrebi', ne omogoča zadovoljivega kliničnega nadzora astme. Pri bolnikih, kjer je montelukast indiciran za astmo, lahko montelukast tudi lajša simptome sezonskega alergijskega rinitisa.

Montelukast je indiciran, pri bolnikih, starih 15 let ali več, tudi za preventivno zdravljenje astme, pri kateri je prevladujoča značilnost obremenitvena bronhokonstrikcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerek za odrasle, v starosti 15 let in starejše z astmo, ali z astmo in sočasnim sezonskim alergijskim rinitisom, je ena 10 mg tableta dnevno zvečer.

Splošna priporočila

Terapevtski učinek montelukasta na parametre nadzora astme nastopi v enem dnevu. Montelukast se lahko jemlje s hrano ali brez. Bolnikom je treba svetovati, naj nadaljujejo z jemanjem montelukasta tudi kadar imajo bolezen pod nadzorom, kakor tudi v obdobjih poslabšanja.

Montelukast se ne sme uporabljati sočasno z drugimi zdravili, ki vsebujejo isto zdravilno učinkovino.

Montelukast in zdravljenje z drugimi zdravili proti astmi

Montelukast se lahko doda k obstoječemu režimu zdravljenja bolnika.

Inhalacijski kortikosteroidi

Zdravljenje z montelukastom je lahko dodatna terapija pri bolnikih, kjer inhalacijski kortikosteroidi in kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev β 'po potrebi', ne omogočajo zadostnega kliničnega nadzora. Kadar se zdravljenje z montelukastom uporablja kot dodatna terapija pri zdravljenju z inhalacijskimi kortikosteroidi, montelukast ne sme biti zamenjava za inhalacijske kortikosteroide (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Za starejše bolnike, bolnike 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

Zaradi nezadostnih podatkov glede varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Montelukast Teva 10 mg filmsko obložene tablete, pri otrocih, mlajših od 15 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

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

Za otroke, stare od 2 do 5 let, so na voljo žvečljive tablete po 4 mg.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo persistentne astme pri zelo majhnih otrocih (starih od 6 mesecev do 12 let) mora potrditi pediater ali pulmolog.

Bolnikom morate svetovati, naj nikoli ne jemljejo montelukasta peroralno proti akutnim napadom 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 β . Če bolnik potrebuje več inhalacij kratkodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β kot običajno, se mora čim prej posvetovati z zdravnikom.

Montelukast ne sme biti zamenjava za inhalacijske ali peroralne kortikosteroide.

Ni podatkov, ki bi dokazovali, da se ob sočasnem jemanju z montelukastom 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 včasih povezani z zmanjševanjem odmerka ali ukinitvijo zdravljenja s peroralnimi kortikosteroidi. Čeprav ni bila dokazana vzročna povezava z antagonisti levkotrienskih receptorjev, morate biti pri bolnikih pozorni na pojav eozinofilije, vaskulitičnega izpuščaja, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Če se pri bolniku pojavijo takšni simptomi, ga morate ponovno pregledati in oceniti režim zdravljenja.

Zdravljenje z motelukastom ne spremeni dejstva, da se morajo bolniki, ki imajo za aspirin občutljivo astmo, še naprej izogibati uporabi aspirina ali 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 bolniki jemljejo sočasno z drugimi rutinskimi postopki za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah o medsebojnem delovanju zdravil, priporočeni klinični odmerki montelukasta niso klinično pomembno vplivali 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 vplival na presnovo zdravil, ki se presnavljajo preko tega encima (na primer paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

Študije *in vitro* so pokazale, da je montelukast substrat CYP2C8 ter v manj pomembnem obsegu 2C9 in 3A4. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil, ki je vključevala montelukast in gemfibrozil (zaviralec obeh citokromov 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 za povečanje neželenih učinkov pri bolniku.

Na podlagi podatkov *in vitro*, klinično pomembnih interakcij z manj močnimi zaviralci CYP 2C8 (npr. s trimetoprimom), ni pričakovati. Sočasna uporaba montelukasta in itakonazola, ki je močan zaviralec CYP 3A4, ni pomembno povečala 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 na vzročno povezavo med montelukastom in malformacijami (okvare na okončinah), o katerih so v redkih primerih poročali med spremljanjem po svetu v obdobju trženja.

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

Dojenje

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

Zdravilo Montelukast Teva lahko doječe matere uporabljajo le, če je to zares nujno.

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 pa so v zelo redkih primerih, posamezni bolniki poročali o zaspanosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so proučevali v naslednjih kliničnih študijah, pri bolnikih s persistentno astmo:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4.000 odraslih bolnikih z astmo, starih 15 ali več let,

- 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 1.750 otrocih z astmo, starih 6 do 14 let,
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 otrocih, starih od 2 do 5 let in
- 4 mg granule pri 175 otrocih, starih od 6 mesecev do 2 leti.

Montelukast so proučevali v naslednjih kliničnih študijah, pri bolnikih z občasno astmo:

- 4 mg granule in žvečljive tablete pri 1038 otrocih, starih od 6 mesecev do 5 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 ali več let (dve 12-tedenski študiji; n = 795)	Otroci, stari 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n = 201) (dve 56-tedenski študiji; n = 615)	Otroci, stari 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija; n = 461) (ena 48-tedenska študija; n = 278)	Otroci, stari 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				ekcematozni dermatitis, izpuščaj
splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja	

Pri podaljšanem zdravljenju se v kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov v trajanju do 2 leti pri odraslih bolnikih oziroma do 12 mesecev pri otrocih, starih od 6 do 14 let, varnostni profil ni spremenil.

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

Varnostni profil se ni spremenil pri otrocih, starih od 6 mesecev do 2 let, pri zdravljenju do 3 mesecev.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali v obdobju trženja zdravila:

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena ob uporabi naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zelo

redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Infekcijske in parazitske bolezni

Zelo pogosti: okužbe zgornjih dihal¹

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: povečana nagnjenost h krvavitvam.

Bolezni imunskega sistema

Občasni: preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso

Zelo redki: jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje

Občasni: motnje sanj, vključno z nočnimi morami, nespečnost, hoja v spanju, razdražljivost, tesnoba, nemir, vznemirjenost, vključno z agresivnim vedenjem ali sovražnostjo, depresija

Redki: tremor

Zelo redki: halucinacije, zmedenost, samomorilne misli in vedenje (samomorilnost)

Bolezni živčevja

Občasni: omotica, zaspanost, parestezije/hipestezije, epileptični napadi

Srčne bolezni

Redki: palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastalnega prostora

Občasni: epistaksa

Zelo redki: Churg-Straussov sindrom (CSS) (glejte poglavje 4.4)

Bolezni prebavil

Pogosti: diareja², navzea², bruhanje²

Občasni: suha usta, dispepsija

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: povečanje serumskih transaminaz (ALT, AST)

Zelo redki: hepatitis (vključno z jetrno okvaro: holestatsko, hepatocelularno ali mešano)

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: izpuščaj²

Občasni: modrice, koprivnica, srbenje

Redki: angioedem

Zelo redki: nodozni eritem, multififormni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: artralgiya, mialgiya, vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: pireksija²

Občasni: astenija/utrujenost, slabo počutje, edem

¹ O teh zelo pogostih neželenih učinkih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli montelukast kot tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo v kliničnih študijah.

² O teh pogostih neželenih učinkih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli montelukast kot tudi pri bolnikih, ki so prejeli placebo v kliničnih študijah.

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

Ni specifičnih podatkov o zdravljenju predoziranja z montelukastom. V študijah pri bolnikih s kronično astmo so odrasli jemali montelukast v odmerkih do 200 mg/dan 22 tednov in v kratkoročnih študijah do 900 mg/dan približno 1 teden brez klinično pomembnih neželenih izkušenj.

V spremljanju v obdobju trženja in v kliničnih študijah so poročali o primerih akutnega predoziranja z montelukastom. Ta poročila zajemajo odrasle in otroke, ki so vzeli odmerke celo do 1.000 mg (približno 61 mg/kg pri 42-mesečnem otroku). Opaženi klinični in laboratorijski izvidi so ustrezali varnostnemu profilu pri odraslih in otrocih. Večina bolnikov, ki so vzeli prevelike odmerke, ni izkusila neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečino v trebuhu, somnolenco, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorno hiperaktivnost.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonist levkotrienskih receptorjev
oznaka ATC: R03DC03.

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, izločanjem sluzi, prepustnost žil in zbiranje eozinofilcev.

Pri alergijskem rinitisu se CysLT sproščajo iz nosne sluznice po izpostavljenosti alergenom 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.

Montelukast je peroralno delujoča zdravilna učinkovina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na cisteinil-levkotrienske receptorje 1 (CysLT₁). V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, sproženo z inhalacijo levkotriena D₄, in to že v majhnih odmerkih po 5 mg. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralnem jemanju. Bronhodilatacijska učinka agonista adrenergičnih receptorjev β 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 bolnikih in otrocih. V drugi študiji je montelukast signifikantno zmanjšal število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu) in perifernem krvnem obtoku, pri čemer se je izboljšal klinični nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebom dokazano signifikantno izboljšal jutranji FEV₁ (sprememba od izhodišča 10,4 % v primerjavi z 2,7 %) in hitrost dopoldanskega največjega ekspiracijskega pretoka (PERF)(sprememba od izhodišča 24,5

l/min v primerjavi s 3,3 l/min) ter signifikantno zmanjšal skupno porabo agonistov adrenergičnih receptorjev β (sprememba od izhodišča -26,1 % v primerjavi z -4,6 %). Izboljšanje izida o dnevnih in nočnih simptomih astme, o katerem so poročali bolniki, je bilo bistveno boljše kot pri placebo.

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 β agonistov: -8,70% v primerjavi z 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 μ g dvakrat dnevno s podaljškom) je bil začetni učinek montelukasta hitrejši, čeprav 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 β : -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 montelukast tablet v odmerku 10 mg dnevno statistično pomembno izboljšalo oceno dnevnih simptomov rinitisa v primerjavi s placebo. 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 odhodom spat, nočna prebujanja). Splošne ocene alergijskega rinitisa s strani bolnikov in zdravnikov so bile pomembno izboljšane v primerjavi s placebo. Ocena učinkovitosti pri astmi ni bila primarni cilj te študije.

V 8-tedenski študiji pri otrocih, starih od 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat dnevno v primerjavi s placebo signifikantno izboljšal dihalno funkcijo (sprememba FEV₁ od izhodišča 8,71 % v primerjavi s 4,16 %; sprememba dopoldanskega PERF od izhodišča 27,9 l/min v primerjavi s 17,8 l/min) in zmanjšal jemanje 'po potrebi' agonistov adrenergičnih receptorjev β (sprememba od izhodišča -11,7 % v primerjavi z 8,2 %).

V 12-tedenski študiji pri odraslih so dokazali signifikantno zmanjšanje obremenitvene bronhokonstrikcije (EIB) (največji padeč FEV₁ 22,33 % ob montelukastu v primerjavi z 32,40 % ob 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 napotom povzročene bronhokonstrikcije so dokazali tudi v kratkoročni študiji pri otrocih med 6. in 14. letom starosti (največji padeč 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 placebo signifikantno izboljšalo nadzor astme (sprememba FEV₁ od izhodišča 8,55 % v primerjavi z -1,74 %; sprememba celokupne 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 niti na največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}). Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih študijah z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivih tabletah je pri odraslih C_{max} dosežena v 2 urah po odmerku na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 %, ob standardnem obroku hrane pa se zmanjša na 63 %.

Porazdelitev: Vezava montelukasta na beljakovine v plazmi znaša več kot 99 %. Volumen porazdelitve montelukasta v ravnovesnem stanju je v povprečju 8 do 11 litrov. Študije pri podganah z radioaktivno označenim montelukastom kažejo na minimalno porazdelitev preko možganskokrvne pregrade minimalna. 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 ravnovesnem stanju nedoločljive tako pri odraslih kot pri otrocih.

In vitro študije s humanimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da v presnovi montelukasta sodelujejo citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Dodatni rezultati *in vitro* pri humanih jetrnih mikrosomih kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokroma 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 l/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta se je 86 % radioaktivnosti izločilo z blatom v 5 dneh in < 0,2 % z urinom. Ti rezultati, skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri posebnih skupinah bolnikov: Pri starejših bolnikih ali bolnikih z blago do zmerno jetrno insufienco prilagajanje odmerka ni potrebno. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in 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 jetrno insufienco (Child-Pughov 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 dnevno niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti pri živalih so opazili manjše prehodne biokemične spremembe ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov v serumu. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje sline, prebavni simptomi, mehko blato in neravnovesje ionov. 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 reproduktivno sposobnost ob odmerkih, ki so presegali klinično sistemska izpostavljenost za več kot 24-krat. V študijah plodnosti pri samicah podgan so zasledili blago zmanjšanje telesne mase mladičev ob odmerku po 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemska izpostavljenost). V študijah pri kuncih so v primerjavi s kontrolno skupino opazili večjo pojavnost nepopolne osifikacije ob > 24-kratni klinični sistemska izpostavljenosti. Pri podganah niso opažali nepravilnosti. Izkazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja placentalno pregrado in se izloča z materinim mlekom.

Po maksimalnem preskušanem 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) ni bilo smrtnih primerov. Takšen odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku pri odraslih ljudeh (na osnovi telesne mase odraslega bolnika 50 kg).

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

Montelukast ni bil mutagen v študijah *in vitro* ali *in vivo* in ni povzročal tumorjev pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:

natrijev lavrilsulfat
laktoza monohidrat
hidroksipropilceluloza
predgelirani koruzni škrob
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
magnezijev stearat

Obloga:

Opadry 20A23676 rumeni, ki vsebuje
hidroksipropil celulozo
hipromelozo
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Pretisni omot shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al-Al pretisni omoti.

Zdravilo Montelukast Teva 10 mg filmsko obložene tablete je na voljo v pakiranjih po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

TEVA Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/08/01059/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.11.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 17.03.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16.07.2015