

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Montelukast Teva 5 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje natrijev montelukastat (5,20 mg) kar ustreza 5 mg montelukasta.

Pomožne snovi: ena žvečljiva tableta vsebuje 0,5 mg aspartama (E951).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

žvečljiva tableta

Montelukast Teva 5 mg žvečljive tablete: lisasto rožnata kvadratna tableta, z vtisnjeno oznako »93« na eni strani in »7425« na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Montelukast je indiciran za zdravljenje astme kot dodatna terapija pri bolnikih, starih od 6 do 14 let, 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.

Montelukast je lahko tudi alternativna možnost zdravljenja namesto inhalacijskih kortikosteroidov v majhnih odmerkih pri bolnikih z blago vztrajno astmo brez nedavnih hudih napadov astme, ki bi zahtevali jemanje peroralnih kortikosteroidov, kadar dokazano ne zmorejo uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Montelukast je indiciran tudi za preprečevanje astme, pri bolnikih, starih od 6 do 14 let, pri kateri je prevladujoča značilnost obremenitvena bronhokonstrikcija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerek za otroke, stare od 6 do 14 let, je ena 5 mg žvečljiva tableta dnevno, ki naj se jemlje zvečer. Montelukast morajo bolniki vzeti 1 uro pred obrokom hrane ali 2 uri po njem. Pri tej starostni skupini ni potrebno prilagajanje odmerka.

Splošna priporočila

Terapevtski učinek montelukasta na parametre nadzora astme nastopi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, naj nadaljujejo z jemanjem montelukasta tudi kadar imajo bolezen pod nadzorom, kakor tudi v obdobjih poslabšanja. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ali blago do zmerno jetrno okvaro ni treba prilagajati odmerka. O bolnikih s hudo jetrno okvaro ni podatkov. Odmerjanje je enako za oba spola.

Montelukast kot alternativna možnost zdravljenja namesto inhalacijskih kortikosteroidov v majhnih odmerkih pri bolnikih z blago vztrajno astmo:

Montelukast pri bolnikih z zmerno vztrajno astmo ni priporočljiv kot monoterapija. Uporaba montelukasta namesto inhalacijskih kortikosteroidov v majhnih odmerkih pri otrocih z blago vztrajno

astmo pride v poštev le, če nedavno niso imeli hudih napadov astme, ki bi zahtevali jemanje peroralnih kortikosteroidov, in kadar dokazano ne morejo uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.1). Blaga vztrajna astma je opredeljena kot astma, kjer se simptomi astme pojavljajo več kot enkrat na teden, vendar manj kot enkrat na dan, nočni simptomi več kot dvakrat na mesec, vendar manj kot enkrat na teden, ter je delovanje pljuč med epizodami normalno. Če se do kontrolnega pregleda (običajno v 1 mesecu) ne doseže zadovoljivega nadzora astme, je treba razmisliti o uvedbi dodatnega ali drugačnega protivnetnega zdravljenja v skladu s stopenjskim sistemom zdravljenja bolnikov z astmo. Bolnikov nadzor astme morate redno ocenjevati.

Montelukast in zdravljenje z drugimi zdravili proti astmi

Ko se zdravilo Montelukast Teva uporablja kot dodatno zdravljenje poleg inhalacijskih kortikosteroidov, ob uvedbi monoterapije na inhalacijske kortikosteroide, ne smete nenadno prekiniti zdravljenja z zdravilom Montelukast Teva (glejte poglavje 4.4).

Otroci in mladostniki (mlajši od 18 let): Zaradi nezadostnih podatkov glede varnosti in učinkovitosti uporaba žvečljivih tablet Montelukast Teva, pri otrocih, mlajših od 2 leti, ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

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

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba svetovati, naj nikoli ne jemljejo peroralnega montelukasta proti akutnim napadom astme in naj imajo za ta namen vedno pri roki običajno ustrezno urgentno zdravilo. 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.

Inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov ne smete nenadno zamenjevati z montelukastom. Ni podatkov, ki bi dokazovali, da sočasno jemanje montelukasta omogoča zmanjševanje odmerkov peroralnih kortikosteroidov.

V redkih primerih se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravila proti astmi, vključno z montelukastom, pojavi sistemska eozinofilija, ki ima včasih s klinične značilnosti vaskulitisa, ki ustrezajo Churg-Straussovemu sindromu, to je stanje, ki se ga pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, vendar ne vedno, povezani z zmanjševanjem odmerka ali ukinitvijo kortikosteroidnega zdravljenja. Možnosti, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma, ni mogoče niti izključiti niti potrditi. Pri bolnikih morate biti 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.

Zdravilo vsebuje aspartam, vir fenilalanina. Bolniki s fenilketonurijo morajo upoštevati, da vsaka 5 mg žvečljiva tableta vsebuje fenilalanin.

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, je potrebna previdnost, zlasti pri otrocih, pri sočasni uporabi montelukasta in spodbujevalcev CYP 3A4, 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).

4.6 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 v obdobju trženja po svetu.

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

Dojenje

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča z materinim mlekom (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:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 ali več let,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 otrocih, starih 6 do 14 let

Pogostost neželenih učinkov je opredeljena po naslednji terminologiji:

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 pogostost (ni mogoče oceniti na podlagi razpoložljivih podatkov).

O naslednjih neželenih učinkih zdravila 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)	Pediatrični bolniki, stari 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 astme v kliničnih študijah z omejenim številom bolnikov v trajanju do 2 leti pri odraslih bolnikih oziroma do 12 mesecev pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil.

O naslednjih neželenih učinkih so poročali med spremljanjem v obdobju trženja:

Infekcijske in parazitske bolezni: okužbe zgornjih dihal

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: povečana nagnjenost h krvavitvam.

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso, jetrna infiltracija eozinofilcev.

Psihiatrične motnje: motnje sanj, vključno z nočnimi morami, halucinacije, nespečnost, hoja v spanju, psihomotorna hiperaktivnost (vključno razdražljivost, tesnoba, nemir, razburjenost vključno z nasilnim vedenjem, tremor), depresija, v zelo redkih primerih samomorilne misli in vedenje (samomorilnost).

Bolezni živčevja: omotica, zaspanost, parestezije/hipestezije, epileptični napadi.

Srčne bolezni: palpitacije.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: epistaksa.

Bolezni prebavil: diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: povečanje serumskih transaminaz (ALT, AST), hepatitis (vključno z jetrno okvaro: holestatsko, hepatocelularno ali mešano).

Bolezni kože in podkožja: angioedem, modrice, koprivnica, srbenje, 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, slabo počutje, edem, pireksija.

Zelo redko so pri bolnikih z astmo, ki so jemali montelukast, poročali o Churg-Straussovem sindromu (glejte poglavje 4.4).

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 1000 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 s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonist levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03DC03

Cisteinil-levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 in LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz različnih celic, vključno z mastociti in eozinofilci. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinillevkotrienske (CysLT) receptorje v dihalnih poteh in tako pri ljudeh povzročajo bronhokonstrikcijo, izločanje sluzi, prepustnost žil in kopičenje eozinofilcev.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivnostjo veže na cisteinil-levkotrienske receptorje 1 ($CysLT_1$). V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, sproženo z inhalacijo LTD_4 , in to že v majhnih odmerkih po 5 mg. Bronhodilatacijo so opazili v dveh urah po peroralni aplikaciji. 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 pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom značilno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem ko je izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom dokazano značilno izboljšal jutranji forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdihaja (FEV_1) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) in značilno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (za -26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo značilno boljše kot pri placebu.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese k kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (sprememba FEV_1 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 na dan s podaljškom) je bil začetni učinek montelukasta hitrejši, čeprav je bil v 12-tedenski študiji beklometazon v povprečju učinkovitejši (sprememba FEV_1 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, zdravljenih z montelukastom, dosegel podoben klinični odziv (na primer 50% bolnikov, zdravljenih z beklometazonom, je doseglo izboljšanje FEV_1 za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

V 12-tedenski, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje [inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroidi ali inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) natrijev kromoglikat]. Šestdeset odstotkov bolnikov ni jemalo nobenega drugega zdravila za nadzor astme. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je zmanjšal tudi jemanje agonistov adrenergičnih receptorjev β 'po potrebi' in urgentno jemanje kortikosteroidov proti poslabšanju astme v primerjavi s placebom. Bolniki, ki so jemali montelukast, so bili več dni brez astme, kot tisti, ki so jemali placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom nadzorovani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, z blago astmo in epizodami poslabšanja je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s

placebom značilno ($p \leq 0,001$) zmanjšal letni delež epizod poslabšanja (EP) astme (1,60 EP proti 2,34 EP); [EP je definirana kot ≥ 3 zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, zaradi katerih je potrebna uporaba agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih) ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95-odstotnim IZ (16,9, 44,1).

V 8-tedenski študiji pri otrocih, starih od 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom značilno izboljšal dihalno funkcijo (FEV_1 za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFR za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov adrenergičnih receptorjev β 'po potebi' (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni primerjalni študiji učinkovitosti montelukasta in inhalacijskega flutikazona na nadzor astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, z blago vztrajno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona v povečanju odstotka dni brez urgentnega zdravljenja (RFDs) (primarni cilj študije). V povprečju se je v 12-mesečnem obdobju zdravljenja odstotek dni brez urgentnega zdravljenja povečal iz 61,6 na 84,0 v skupini, ki je prejela montelukast in iz 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično značilna (-2,8 s 95-odstotnim IZ; -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši.

Tako montelukast kot flutikazon sta v 12-mesečnem zdravljenju izboljšala sekundarne parametre nadzora astme:

- FEV_1 se je povečal iz 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejela montelukast in iz 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v LS povprečju povečanja FEV_1 je znašala -0,02 l s 95% intervalom zaupanja -0,06 do 0,02. Povprečno povečanje pričakovanega FEV_1 od začetne vrednosti je znašalo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika v LS povprečju povečanja pričakovanega FEV_1 od začetne vrednosti je bila značilna: -2,2 % s 95% intervalom zaupanja -3,6 do -0,7.
- Odstotek dni z uporabo agonistov adrenergičnih receptorjev β se je zmanjšal iz 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejela montelukast, in iz 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v LS povprečju odstotka dni z jemanjem agonistov adrenergičnih receptorjev β je bila značilna: 2,7 s 95% intervalom zaupanja 0,9 do 4,5.
- Odstotek bolnikov z napadi astme (opredeljenimi kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk nujne zdravniške pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je znašal 32,2 v skupini, ki je prejela montelukast in 25,6 v skupini, ki je prejela flutikazon; razmerje verjetnosti (95% interval zaupanja) je bilo značilno: enako 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odstotek bolnikov, ki so med študijo uporabljali sistemske kortikosteroide (predvsem peroralno) je bil 17,8 % v skupini, ki je prejela montelukast in 10,5 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v LS povprečju je bila značilna: 7,3 % s 95-odstotnim IZ (2,9 do 11,7).

Značilno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV_1 22,33 % ob montelukastu v primerjavi z 32,40 % ob placebo; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5 % meje od izhodiščne FEV_1 pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji padec FEV_1 18,27 % v primerjavi s 26,11 %; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5 % meje od izhodiščne FEV_1 pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega dozirnega intervala.

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 značilno izboljšalo nadzor astme (sprememba FEV_1 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 dveh urah po odmerku na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 %, ob standardnem obroku hrane pa se zmanjša na 63 %.

Pri 4 mg žvečljivih tabletah je pri otrocih od 2. do 5. leta starosti C_{max} dosežena v 2 urah po odmerku na tešče. Povprečna C_{max} je za 66 % večja, medtem ko je povprečna C_{min} manjša kot pri odraslih, ki jemljejo 10 mg filmsko obložene tablete.

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. 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 nemerljive 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 blagim do zmernim zmanjšanjem delovanja jeter, 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 odmere. Ni podatkov o farmakokinetiki montelukasta pri bolnikih s hudo jetrno insuficienco (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 opazili nepravilnosti. Izkazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja placentno pregrado in se izloča z materinim mlekom.

Po maksimalnem preskušanjem 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

manitol (E421)
natrijev lavrilsulfat
hidroksipropilceluloza
rdeči železov oksid (E172)
češnjeva aroma PHS-143671: maltodekstrini (koruzni) in modificiran koruzni škrob E 1450 (»Waxy maize«)
aspartam (E951)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) (koruzni)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

24 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.

Pakiranja po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 tablet.
Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Nizozemska

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

5363-I-2266/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

04.11.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.10.2011