

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelar 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje montelukastum natricum odpovídající montelukastum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Béžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety o průměru 8,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Montelar je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů s mírným až středně těžkým perzistujícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů „podle potřeby“ neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

U astmatických pacientů, u nichž je přípravek Montelar indikován k léčbě astmatu, může přípravek Montelar rovněž přinést úlevu od příznaků sezónní alergické rýmy.

Přípravek Montelar je rovněž indikován k profylaxi astmatu, při kterém je převládající složkou tělesnou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka pro dospělé a dospívající od 15 let s astmatem nebo s astmatem a současnou sezónní alergickou rýmou je jedna 10 mg tableta jednou denně užívaná večer.

Obecná doporučení

Terapeutický účinek přípravku Montelar na parametry kontroly astmatu se projeví během jednoho dne. Přípravek Montelar lze užívat s jídlem nebo nalačno. Pacienty je nutno poučit, aby přípravek Montelar užívali i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení. Přípravek Montelar nesmí být podáván současně s jinými přípravky obsahujícími stejnou léčivou látku, montelukast.

U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. O pacientech se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Léčba přípravkem Montelar v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu
Přípravek Montelar může být přidán ke stávajícím režimům léčby pacienta.

Inhalační kortikosteroidy

Léčba přípravkem Montelar může být použita jako doplňková léčba u pacientů, u nichž inhalační kortikosteroidy a podávání krátkodobě působících β -agonistů „podle potřeby“ neposkytuje dostatečnou klinickou kontrolu. Inhalační kortikosteroidy se nesmí přípravkem Montelar náhle nahradit (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Montelar 10 mg potahované tablety dětem ve věku do 15 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Montelar 10 mg potahované tablety u dětí ve věku do 15 let nebyla dosud stanovena. Pro pediatrické pacienty od 6 do 14 let věku jsou k dispozici *5 mg žvýkací tablety*. Pro pediatrické pacienty od 2 do 5 let věku jsou k dispozici *4 mg žvýkací tablety*.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli po ruce svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze dávkování perorálních kortikosteroidů při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými se syndromem Churga-Straussové, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy, byly občas spojeny se snížením dávkování nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Přestože možná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla dosud potvrzena, musí si lékař být u svých pacientů vědom rizika eosinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatie. Pacienti, u kterých se tyto symptomy vyvinou, musí být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

Léčba montelukastem nezbavuje pacienty s aspirin-senzitivním astmatem nutnosti vyvarovat se užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých přípravků.

U dospělých, dospívajících a dětí, kteří užívali přípravek Montelar byly hlášeny neuropsychiatrické reakce (viz bod 4.8). Pacienti a lékaři mají dávat pozor na neuropsychiatrické reakce. Pacienti a/nebo ošetřující osoby mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto změn informovali lékaře. Pokud se takové případy vyskytnou, lékaři by měli pečlivě zvážit rizika a přínosy pokračování v léčbě přípravkem Montelar.

Pomocné látky

Přípravek Montelar obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat s jinými léčivými přípravky rutinně používanými při profylaxi a chronické léčbě astmatu. Ve studiích lékových interakcí neměla doporučená klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednison, prednisolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) montelukastu byla u subjektů, kterým byl současně podáván fenobarbital, snížena přibližně o 40 %. Jelikož je montelukast metabolizován CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je zejména u dětí potřebná opatrnost, při jeho podávání spolu s induktory CYP 3A4, 2C8 a 2C9, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

In vitro studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (testovací reprezentant substrátu léčiv metabolizovaných převážně CYP 2C8) však prokázala, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje. U montelukastu se tudíž nepředpokládá, že by metabolismus léčiv metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu) výrazně narušoval.

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem CYP 2C8, a už méně významně 2C9 a 3A4. Údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) prokázaly, že gemfibrozil zvyšuje systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Při současném podávání s gemfibrozilem nebo s jinými silnými inhibitory CYP 2C8 není rutinní úprava dávkování montelukastu potřebná, nicméně lékař si má být vědom možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce s jinými méně účinnými inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) neočekávají. Současné podávání montelukastu s itraconazolem, silným inhibitorem CYP 3A4, nevedlo k významnému zvýšení systémové expozice montelukastu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky, pokud jde o vliv na graviditu nebo vývoj embrya/plodu. Dostupné údaje z publikovaných prospektivních a retrospektivních kohortových studií hodnotících vážné vrozené vady neprokázaly riziko jejich vzniku spojené s podáváním montelukastu těhotným ženám. Dostupné studie mají metodologická omezení, včetně malé velikosti zkoumaného vzorku, v některých studiích retrospektivní sběr dat a nekonzistentnost porovnávané skupiny. Montelukast lze v těhotenství užívat pouze tehdy, pokud se má za to, že to je jednoznačně nezbytné.

Kojení

Studie na potkanech ukázaly, že se montelukast vylučuje do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka.

Montelukast mohou kojící matky užívat pouze tehdy, pokud se má za to, že to je jednoznačně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ve velmi vzácných případech však jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

- 10 mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých a dospívajících astmatických pacientech od 15 let věku,
- 10 mg potahované tablety na přibližně 400 dospělých a dospívajících astmatických pacientech se sezónní alergickou rýmou od 15 let věku,
- 5 mg žvýkáci tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech s astmatem ve věku 6 až 14 let.

Následující nežádoucí účinky související s léčivem byly u pacientů s astmatem léčených montelukastem v klinických studiích hlášeny často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti od 15 let věku (dvě 12týdenní studie; n = 795)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n = 201) (dvě 56týdenní studie; n = 615)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	

Při dlouhodobé léčbě omezeného počtu pacientů v rámci klinických studií trvajících u dospělých až 2 roky a až 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let se bezpečnostní profil nezměnil.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a specifického nežádoucího účinku. Kategorie četnosti byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti*
Infekce a infestace	infekce horních dýchacích cest ¹	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	zvýšený sklon ke krvácení	Vzácné
	trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe	Méně časté
	infiltrace jater eosinofily	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, třes ²)	Méně časté
	porucha pozornosti, zhoršení paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestezie/hypestezie, záchvaty křečí	Méně časté

Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	Syndrom Churga-Straussové (CSS) (viz bod 4.4), plicní eosinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem ³ , nauzea ³ , zvracení ³	Časté
	sucho v ústech, dyspepsie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	Časté
	hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ³	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, svědění	Méně časté
	angioedém	Vzácné
	erythema nodosum, erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, myalgie včetně svalových křečí	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	enuréza u dětí	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie ³	Časté
	astenie/únava, malátnost, otok	Méně časté

*Kategorie četnosti: definováno pro každý nežádoucí účinek podle incidence hlášené v údajích z klinických studií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

¹Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem.

²Kategorie četnosti: vzácné.

³Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při studiích chronického astmatu byl montelukast podáván dospělým pacientům po dobu 22 týdnů v dávkách do 200 mg/den a v krátkodobých studiích v dávkách až do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení na trh a během klinických studií byly hlášeny případy akutního předávkování montelukastem. Tyto případy zahrnují hlášení o dospělých a dětech s dávkou až 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u dítěte ve věku 42 měsíců). Klinické a laboratorní nálezy byly v souladu s bezpečnostním profilem u dospělých a pediatrických pacientů. Většina hlášení o předávkování nezahrnovala žádné nežádoucí účinky.

Symptomy

Nejčastější nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, ospalost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Léčba

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické údaje.

Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, antagonisté leukotrienových receptorů, ATC kód: R03D C03

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se váží na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 (CysLT₁) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladkých svalů dýchacích cest a makrofágů dýchacích cest) a na dalších prozánětlivých buňkách (včetně eosinofilů a některých myeloidních kmenových buněk). Byla zjištěna korelace mezi CysLT a patofyziologií astmatu a alergické rýmy. Při astmatu patří mezi leukotrieny zprostředkované účinky bronchokonstrikce, sekrece hlenu, vaskulární permeabilita a zmnožení eosinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu uvolňují CysLT z nosní sliznice jak během reakce časně, tak i pozdní fáze a souvisejí se symptomy alergické rýmy. Bylo zjištěno, že intranazální expozice CysLT zvětšuje rezistenci nosní části dýchacích cest a zhoršuje příznaky neprůchodnosti nosu.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT₁. V klinických studiích montelukast inhibuje bronchokonstrikci navozenou inhalovanými LTD₄ v dávkách pouhých 5 mg. Bronchodilatace byla pozorována do 2 hodin po perorálním podání. Bronchodilatační účinek navozený β-agonistou byl aditivní k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eosinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých pacientech montelukast v dávce 10 mg jednou denně, v porovnání s placebem, vykázal významná zlepšení ranní FEV₁ (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechové rychlosti (PEFR) (změna výchozích hodnot 24,5 litrů/min oproti 3,3 litrů/min) a významné snížení celkové spotřeby β-agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení pacienty hlášených skóre denních a nočních astmatických symptomů bylo významně lepší než u placeba.

Studie na dospělých pacientech prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV₁ pro inhalační beklometason plus montelukast v porovnání s beklometasonem v uvedeném pořadí: 5,43 % oproti 1,04 %; použití β-agonisty: -8,70 %

oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometasonem (200 µg dvakrát denně s využitím spaceru) prokázal montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie beklometason poskytoval vyšší průměrný léčebný účinek (% změny výchozích hodnot FEV₁ u montelukastu v porovnání s beklometasonem v uvedeném pořadí: 7,49 % oproti 13,3 %; použití β-agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometasonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV₁ přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

U dospělých a dospívajících pacientů od 15 let věku s astmatem a současně se sezónní alergickou rýmou byla provedena klinická studie, která hodnotila účinek montelukastu při symptomatické léčbě sezónní alergické rýmy. V této studii montelukast podávaný jednou denně v dávce 10 mg prokázal statisticky významné zlepšení skóre denních symptomů rýmy v porovnání s placebem. Skóre denních symptomů rýmy je průměrem skóre denních nosních symptomů (střední hodnota ucpaní nosu, výtoku z nosu, kýchání a svědění v nose) a skóre nočních symptomů (střední hodnota ucpaní nosu při probuzení, potíží s usínáním a probouzení se v noci). Celkové hodnocení alergické rýmy pacienty a lékaři se v porovnání s placebem významně zlepšilo. Hodnocení antiastmatické účinnosti nebylo primárním cílem této studie.

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech od 6 do 14 let věku montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (změna výchozích hodnot FEV₁ 8,71 % oproti 4,16 %; změna výchozích hodnot dopolední PEF 27,9 litrů/min oproti 17,8 litrů/min) a snižoval používání β-agonistů „podle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých pacientech (maximální pokles FEV₁ 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinek byl během 12 týdnů trvání studie setrvalý. Snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo rovněž prokázáno v krátkodobé studii na pediatrických pacientech od 6 do 14 let věku (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl 17,76 min oproti 27,98 min). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu jednou denně.

U pacientů s aspirin-senzitivním astmatem současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem významně zlepšilo kontrolu astmatu (FEV₁ - změna výchozích hodnot 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby beta-agonistů – změna výchozích hodnot -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10 mg potahovaných tablet se u dospělých nalačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne za 3 hodiny (T_{max}) po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou běžným jídlem ovlivněny. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických studiích, kde 10 mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

V případě 5 mg žvýkacích tablet se u dospělých nalačno C_{max} dosáhne za 2 hodiny po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 73 %, přičemž běžné jídlo ji snižuje na 63 %.

Distribuce

Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 l. Studie na potkanech provedené s radioaktivně značeným montelukastem ukazují na minimální prostup hematoencefalickou bariérou. Navíc byly koncentrace radioaktivně značeného materiálu 24 hodin po podání dávky ve všech ostatních tkáních minimální.

Biotransformace

Montelukast je rozsáhle metabolizován. Ve studiích s terapeutickými dávkami jsou u dospělých a dětí v rovnovážném stavu plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu nedetekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem v metabolismu montelukastu. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itraconazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, kteří užívali 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků získaných na mikrozomech z lidských jater terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Příspěvek metabolitů k léčebnému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace

Plazmatická clearance montelukastu dosahuje u zdravých dospělých v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce radioaktivně značeného montelukastu se 86 % radioaktivity zjistilo v 5denním sběru stolice, přičemž v moči bylo zjištěno < 0,2 %. Ve spojení s odhady perorální biologické dostupnosti montelukastu to ukazuje na skutečnost, že montelukast a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně žlučí.

Individuální rozdíly u pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Studie na pacientech s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. V důsledku skutečnosti, že montelukast a jeho metabolity jsou eliminovány žlučí, se u pacientů s poruchou funkce ledvin potřeba úpravy dávky nepředpokládá. O farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre >9) nejsou k dispozici žádné údaje.

Při vysokých dávkách montelukastu (20 a 60násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatických koncentrací theofylinu. Tento účinek nebyl při doporučené dávce 10 mg jednou denně pozorován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány menší sérové biochemické změny ALT, glukosy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Známky toxicity u zvířat představovaly zvýšenou sekreci slin, gastrointestinální symptomy, řídkou stolicí a iontovou nerovnováhu. K těmto jevům docházelo při dávkách, které dávaly > 17násobek systémové expozice pozorované při klinickém dávkování. U opic se nežádoucí účinky objevily při dávkách od 150 mg/kg/den (> 232násobek systémové expozice pozorované při klinické dávce).

Ve studiích na zvířatech montelukast při systémové expozici přesahující klinickou systémovou expozici více než 24násobně neovlivňoval fertilitu ani reprodukční schopnosti. Ve studii samičí plodnosti na potkanech v dávkách 200 mg/kg/den (> 69násobek klinické systémové expozice) byl zaznamenán mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat. Ve studiích na králících byla, v porovnání s kontrolními zvířaty, při systémové expozici více než 24násobně přesahující klinickou systémovou expozici pozorovaná při klinické dávce pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé pacienty (vztaženo ke hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Bylo zjištěno, že montelukast není pro myši při dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice) fototoxický při UVA, UVB nebo viditelném světle.

Montelukast nebyl při *in vitro* a *in vivo* testech na hlodavcích ani mutagenní, ani karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
monohydrát laktózy
sodná sůl kroskarmelózy
dinatrium-edetát
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelóza
hyprolóza
oxid titaničitý (E171)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nylon/Alu/PVC – aluminiové blistry: 28, 56, 98 tablet.

HDPE lahvičky (s PP krytem a vysoušedlem): 28, 56, 98 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

14/634/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

2. 11. 2020