

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Castispir 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 84,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a méně než 1 mmol (23 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Běžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, na obou stranách hladké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Castispir je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba pacientů s lehkým až středně těžkým perzistujícím astmatem, kteří jsou nedostatečně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a u nichž krátkodobě působící beta-agonisté podání „podle potřeby“ neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu astmatu. Pacientům, u nichž je přípravek Castispir indikován k léčbě astmatu, může přípravek Castispir ulevit od příznaků sezónní alergické rýmy.

Přípravek Castispir je rovněž indikován k profylaxi astmatu, pokud je rozhodující složkou bronchokonstrikce indukovaná tělesnou námahou.

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 tableta denně (10 mg) užívaná večer.

Obecná doporučení

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

U starších pacientů ani u pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Dávkování je u pacientů obojího pohlaví stejné.

Léčba přípravkem Castispir ve vztahu k další léčbě astmatu.

Přípravek Castispir může být přidán k dalším přípravkům pro léčbu astmatu.

Inhalační kortikosteroidy

Léčba přípravkem Castispir může být použita jako doplňková léčba u nemocných, u nichž inhalační kortikosteroidy a „podle potřeby“ podané krátkodobě působící beta-agonisté neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu. Přípravkem Castispir nemají být náhle nahrazeny inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let jsou k dispozici 5 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 třeba upozornit, aby nikdy neužívali perorální montelukast k léčení akutního astmatického záchvatu a aby měli pro tento případ připravenou obvyklou vhodnou záchrannou léčbu. Pokud se akutní záchvat objeví, mají použít krátkodobě působící inhalační beta-agonisty. Pacienti mají co nejdříve vyhledat lékaře, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působícího inhalačního beta-agonisty než obvykle.

Přípravkem Montelukast se nemají náhle nahrazovat inhalační nebo perorální kortikosteroidy.

Nejsou k dispozici žádné údaje dokládající možnost snížení dávky inhalačních kortikosteroidů při současném podávání montelukastu.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky, včetně montelukastu, objevit systémová eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy konzistentními se syndromem Churg-Straussové, což je stav často léčený systémovým podáním kortikosteroidů. Tyto případy byly občas spojeny se snížením dávky nebo ukončením léčby perorálními kortikosteroidy. Přestože příčinná souvislost s podáváním antagonistů leukotrienového receptoru nebyla potvrzena, lékaři si mají u svých pacientů dávat pozor na eosinofilii, vaskulitickou vyrážku, zhoršení plicních symptomů, srdeční komplikace a/nebo neuropatii. Pacienty, u nichž se tyto příznaky objeví je nutno vyšetřit a přehodnotit jejich léčebné režimy.

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

U dospělých, dospívajících a dětí, kteří užívali přípravek Castispir 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 Castispir.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu a sodík.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktasy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat s ostatními léky běžně používanými pro prevenci a chronickou léčbu astmatu. Podle interakčních studií nemá doporučená klinická dávka montelukastu klinicky významný vliv na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednison, prednisolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

U jedinců, kteří současně užívali fenobarbital, byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) montelukastu zmenšena asi o 40 %. Protože montelukast je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, 2C8 a 2C9, je při současném podávání s induktory CYP3A4, 2C8 a 2C9, jako jsou fenytoin, fenobarbital a rifampicin, nutná obezřetnost, zvláště u dětí.

Studie *in vitro* prokázaly, že montelukast je silným inhibitorem CYP 2C8. Výsledky klinické studie, které se zabývaly interakcí léků včetně montelukastu a rosiglitazonu (zkušební substrát reprezentující léky primárně metabolizované CYP 2C8) však ukázaly, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje. Proto se nepředpokládá, že by montelukast výrazně měnil metabolismus léků metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu).

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem CYP 2C8 a menší měrou 2C9 a 3A4. Údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) prokázaly, že gemfibrozil zvyšoval systémovou expozici montelukastu 4,4 krát. 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 účinků.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují škodlivý účinek na těhotenství nebo na vývoj embrya/plodu.

Omezené údaje z dostupných databází těhotenství nenaznačují příčinnou souvislost mezi užíváním přípravku Castispir a malformacemi (tj. defekty končetin), které byly vzácně hlášeny po globálním uvedení léčivé látky na trh.

V těhotenství smí být přípravek Castispir podáván jen v nezbytně nutných případech.

Kojení

Studie na potkanech ukázaly, že je montelukast vylučován do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast vylučuje do lidského mateřského mléka.

Kojícím matkám smí být přípravek Castispir podáván jen v nezbytně nutných případech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast nemá žádný vliv na schopnost řídit motorová vozidla nebo obsluhovat stroje. Nicméně ve velmi vzácných případech jedinci hlásili ospalost nebo závrat.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích u pacientů s perzistujícím astmatem následujícím způsobem:

- 10mg potahované tablety přibližně u 4 000 dospělých a dospívajících astmatických pacientů ve věku 15 let a starších,
- 10mg potahované tablety přibližně u 400 dospělých a dospívajících pacientů ve věku 15 let a starších se sezónní alergickou rýmou a astmatem,
- 5mg žvýkáci tablety u přibližně 1750 pediatrických astmatických pacientů ve věku od 6 do 14 let.
- 4mg žvýkáci tablety na 851 pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let.
- 4mg granule na 175 pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 2 roky.

Montelukast byl v klinické studii na pacientech s intermitentním astmatem hodnocen následovně:

- 4mg granule a žvýkáci tablety u 1 038 pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 5 let

Následující nežádoucí účinky související s podáváním léčiva byly u pacientů léčených montelukastem v klinických studiích hlášeny často ($> 1/100$, $< 1/10$) a s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánových systémů	Dospělí pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatričtí pacienti ve věku 2 až 5 let (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 měsíců až 2 roky (jedna 6týdenní studie; n=175)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy		hyperkineze
Respirační, hrudní a mediastinální poruch				astma
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně				ekzematózní dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň	

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. Kumulativně bylo montelukastem léčeno 502 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let po dobu alespoň 3 měsíců, 338 po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Bezpečnostní profil se u těchto pacientů během dlouhodobé léčby rovněž nezměnil. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se při léčbě trvajících až 3 měsíce nezměnil.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence četnosti*
Infekce a infestace	infekce horních dýchacích cest [§]	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	zvýšený sklon ke krvácení trombocytopenie	Vzácné Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe infiltrace jater eosinofily	Méně časté Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (včetně podrážděnosti, neklidu, třesu**)	Méně časté
	porucha pozornosti, poruchy paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientovanost, sebevražedné myšlení a chování (suicidalita), dysfemie, obsedantně- kompulzivní symptomy	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestezie/hypoestezie záchvat	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe Churg-Strauss syndrom (CSS) (viz bod 4.4), plicní eosinofilie	Méně časté Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem ^{§§} , nauzea ^{§§} , zvracení ^{§§} sucho v ústech, dyspepsie	Časté Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST) hepatitida (včetně cholestatické, hepatocelulární a smíšeného poškození jater)	Časté Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^{§§} torba modřin, kopřivka, pruritus angioedém erytema nodosum, erytema multiforme	Časté Méně časté Vzácné 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 ^{§§} astenies/únava, malátnost, edém	Časté Méně časté

*Frekvence četnosti: definováno pro každý nežádoucí účinek podle incidence hlášené v údajích z klinických hodnocení: 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 ($< 1/10\ 000$).

[§]Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických hodnoceních u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem.

^{§§}Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických hodnoceních u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem.

** Frekvence četnosti: vzácné

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

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické informace. Ve studiích s dospělými pacienty s chronickým astmatem byl montelukast podáván v dávkách do 200 mg/den po dobu 22 týdnů a v krátkodobých studiích v dávkách do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevily zprávy o akutním předávkování montelukastem. Zahrnuty jsou zprávy o dospělých a dětech s dávkou 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u dítěte ve věku 42 měsíců). Klinické a laboratorní nálezy byly ve shodě s bezpečnostním profilem u dospělých a dětských pacientů. Ve většině zaznamenaných případů předávkování nebyly žádné nežádoucí účinky.

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, somnolence, žížeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, antagonisté leukotrienových receptorů
ATC kód: R03DC03

Cysteinylové leukotrieny (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) jsou silné zánětlivé eikosanoidy uvolňované různými buňkami, včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se váží na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 ($CysLT_1$) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladkého svalstva 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 během reakce jak časné, 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.

Montelukast je sloučenina účinná po perorálním podání, která se váže s vysokou afinitou a selektivitou na receptor $CysLT_1$. V klinických studiích inhiboval montelukast v dávkách pouhých 5 mg bronchokonstrikci vyvolanou inhalací LTD_4 . K bronchodilataci došlo během 2 hodin od perorálního podání. Bronchodilatační efekt β -agonistů byl k účinku vyvolanému montelukastem aditivní. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní bronchokonstrikci vyvolanou antigenním podnětem. Montelukast v porovnání s placebem snižoval množství eosinofilů v periferní krvi u dospělých a dětí. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snížila množství eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi za zlepšení klinické kontroly astmatu.

Ve studiích u dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně významně zlepšoval v porovnání s placebem ranní FEV_1 (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední vrcholovou expirační průtokovou rychlost – PEFr (změna výchozích hodnot 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významně snižoval celkovou spotřebu β -agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %).

Zlepšení v pacienty udávaném hodnocení denních a nočních astmatických příznaků bylo významně větší než u placebo.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (% změna výchozích hodnot oproti stavu před léčbou u inhalačního beklometazonu a montelukastu v porovnání s beklometazonem, co se týče FEV₁: 5,43 % oproti 1,04 %, užití beta-agonistů -8,70 % oproti 2,64 %). Ve srovnání s inhalačním beklometazonem (200 µg dvakrát denně s použitím spaceru) prokázal montelukast mnohem rychlejší počáteční odezvu, ačkoli během 12týdenní studie vykázal beklometazon v průměru vyšší terapeutický efekt (změna v % oproti stavu před léčbou u montelukastu v porovnání s beklometazonem, co se týče FEV₁: 7,49 % oproti 13,3 %, užití beta-agonistů -28,28 % oproti -43,89 %). U vysokého procenta pacientů léčených montelukastem byla nicméně dosažena podobná klinická odezva jako u beklometazonu (např. 50 % pacientů léčených beklometazonem dosáhlo 11 % nebo vyššího zlepšení FEV₁ v porovnání se stavem před léčbou, přičemž přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odezvy).

U dospělých pacientů a dospívajících ve věku 15 let a starších 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 (ucpání nosu, výtok z nosu, svědění v nose a kýčání) a skóre nočních symptomů (ucpání nosu při probuzení, potíže s usínáním a probouzení se v noci). Celkového hodnocení alergické rýmy pacienty a lékaři se v porovnání s placebem signifikantně zlepšilo. Hodnocení antiastmatické účinnosti nebylo primárním cílem této studie.

V 8týdenní studii u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let montelukast v dávce 5 mg denně v porovnání s placebem signifikantně zlepšil respirační funkce (FEV₁ - změna výchozích hodnot v porovnání se stavem před léčbou 8,71% oproti 4,16%; změna dopoledního PEFr v porovnání se stavem před léčbou 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a snížil používání beta-agonistů „podle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Signifikantní snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii u dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placebo, doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou 44,22 minut oproti 60,64 minut). Tento účinek se neměnil během celých 12 týdnů trvání studie. Redukce EIB byla rovněž prokázána v krátkodobé studii u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %, doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou 17,76 minut oproti 27,98 minut). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu s dávkováním jednou denně.

U pacientů s aspirin-senzitivním astmatem současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem signifikantně zlepšilo kontrolu astmatu (FEV₁ - změna výchozích hodnot 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby beta-agonistů – změna výchozích hodnot -27,78 % oproti 2,9 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. Po podání 10 mg potahovaných tablet bylo u dospělých nalačno dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) za 3 hodiny (T_{max}) po podání. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání je 64 %. Obvyklá potrava biologickou dostupnost po perorálním podání a C_{max} neovlivňuje. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických studiích, ve kterých se podávaly 10 mg potahované tablety bez ohledu na dobu požití jídla.

U 5 mg žvýkacích tablet byla u dospělých nalačno dosažena maximální koncentrace (C_{max}) za 2 hodiny po podání. Střední hodnota biologické dostupnosti po perorálním podání je 73 % a podáním standardní stravy se snižuje na 63 %.

Distribuce

Montelukast je vázán z více než 99 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem se za ustáleného stavu pohybuje od 8 do 11 litrů. Studie na potkanech s radioaktivně značeným montelukastem prokázaly, že látka přechází jen minimálně přes hematoencefalickou bariéru. Navíc byly koncentrace radioaktivně značeného materiálu 24 hodin po podání dávky ve všech ostatních tkáních minimální.

Biotransformace

Montelukast je extenzivně metabolizován. Ve studiích, ve kterých byly dospělým a dětem podávány dávky v terapeutickém rozmezí, nebyly plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu za ustáleného stavu detekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem v metabolismu montelukastu. Také CYP 3A4 a 2C9 se mohou méně podílet, ačkoli bylo prokázáno, že itraconazol, inhibitor CYP 3A4, nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které dostaly 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků získaných z lidských jaterních mikrozomů terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují cytochromy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 nebo 2D6. Příspěvek metabolitů k léčebnému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace

U dospělého zdravého jedince se plazmatická clearance montelukastu pohybuje okolo 45 ml/min. Po perorálním podání radioaktivně značeného montelukastu bylo 86 % radioaktivity zachyceno v 5denních sběrech stolice a < 0,2 % v moči. Tyto poznatky spolu s údaji o biologické dostupnosti po perorálním podání dokazují, že montelukast a jeho metabolity se vylučují téměř výhradně žlučí.

Individuální rozdíly u pacientů

U starších pacientů a pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní insuficiencí není nutná úprava dávkování. Klinická hodnocení přípravku u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyla provedena. Protože se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, nutnost úpravy dávky se u pacientů s poruchou funkce ledvin nepředpokládá. Údaje o farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí nejsou k dispozici (Child-Pugh skóre vyšší než 9).

Po vysokých dávkách montelukastu (20- až 60násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatické koncentrace teofylinu. Tento účinek nebyl při doporučené dávce 10 mg denně pozorován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány malé změny sérových hladin ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Příznaky toxicity u zvířat byly zvýšené slinění, gastrointestinální příznaky, řídká stolice a dysbalance elektrolytů. Tyto příznaky se projevíly v dávkách odpovídajících více než 17násobku systémové expozice při klinickém dávkování. U opic se nežádoucí účinky objevily po dávkách od 150 mg/kg/den (více než 232násobek systémové expozice při klinických dávkách). Ve studiích na zvířatech montelukast neovlivňoval fertilitu ani reprodukci při systémové expozici převyšující klinickou systémovou expozici více než 24krát. Ve fertilitní studii na samicích potkanů byl při dávce 200 mg/kg/den (více než 69násobek klinické systémové expozice) pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat. Ve studii na králících byl v porovnání s kontrolní skupinou zvířat pozorován vyšší výskyt nekompletní osifikace při systémové expozici více než 24krát vyšší než systémová expozice při klinické dávce. U potkanů nebyly abnormality pozorovány. Montelukast prostupuje placentární bariérou a vylučuje se u zvířat do mateřského mléka.

Po jednorázovém perorálním podání sodné soli montelukastu myším a potkanům v dávce až 5000 mg/kg (15000 mg/m² u myší a 30000 mg/m² u potkanů), což byla nejvyšší zkoušená dávka, nebyl

pozorován žádný úhyn. Tato dávka odpovídá 25000násobku doporučené denní dávky u člověka (při váze dospělého pacienta 50 kg).

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

U hlodavců nebyl montelukast v *in vitro* a *in vivo* testech ani mutagenní, ani tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktosy
Čištěná hyprolosa
Mikrokrystalická celulosa
Sodná sůl kroskarmelosy
Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol 400
Talek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Potahované tablety jsou baleny v OPA/Al/PVC/Al blistrů, které jsou vloženy do krabičky.

Velikost balení:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 a 200 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A):

Reg. č.: 14/045/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 4. 2021