

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelukast Medreg 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 tableta obsahuje 106,7 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Světle žlutohnědé (béžové), čtverhranné potahované tablety s vyraženým „I“ na jedné straně a „114“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Montelukast Medreg je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u pacientů s mírným až středně těžkým perzistentním astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících beta-agonistů „podle potřeby“ neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu astmatu. Pacientům, u nichž je montelukast indikován k léčbě astmatu, může montelukast rovněž přinést úlevu od příznaků sezónní alergické rýmy.

Přípravek Montelukast Medreg je rovněž indikován k profylaxi astmatu, kde je převládající 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 10mg tableta jednou denně užívaná večer.

Obecná doporučení

Terapeutický účinek montelukastu na parametry zvládnání astmatu se projeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby montelukast užívali, i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení. Tento přípravek 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 úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Léčba montelukastem v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu
Montelukast může být přidán ke stávajícím režimům léčby pacienta.

Inhalační kortikosteroidy: Léčba montelukastem může být použita jako doplňková léčba u pacientů, u nichž inhalační kortikosteroidy a podání krátkodobě působící beta-agonisté „podle potřeby“ neposkytují odpovídající klinickou kontrolu. Inhalační kortikosteroidy se nesmí montelukastem nahradit náhle (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nepodávejte 10mg potahované tablety montelukastu dětem mladším 15 let. Bezpečnost a účinnost 10mg potahovaných tablet montelukastu nebyla stanovena u dětí mladších 15 let. Další síly/lékové formy jsou dostupné pro děti mladší 15 let. 4mg žvýkáci tablety jsou k dispozici pro pediatrické pacienty od 2 do 5 let. 5mg žvýkáci tablety jsou k dispozici pro pediatrické pacienty od 6 do 14 let věku.

Způsob podání

Tento přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

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.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy se nesmí montelukastem nahradit náhle.

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 eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy konzistentními se syndromem Churga-Straussové, což je stav často léčený systémovým podáním kortikosteroidů. Tyto případy byly někdy spojeny se snížením dávky nebo ukončením léčby perorálními kortikosteroidy. Ačkoliv příčinná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla prokázána, lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eozinofilie, 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 astmatem vyvolaným kyselinou acetylsalicylovou nutnosti vyvarovat se užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých přípravků.

U dospělých, dospívajících a dětí, kteří užívali přípravek Montelukast Medreg 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 mají pečlivě zvážit rizika a přínosy pokračování v léčbě přípravkem Montelukast Medreg.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy 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 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/norethisteron 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 prostřednictvím 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. Údaje z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (testovací substrát reprezentující léčiva metabolizovaná převážně CYP 2C8) však prokázaly, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. 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 (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 účinků.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na těhotenství nebo na vývoj embrya/plodu. Omezené údaje z dostupných databází těhotenství nenaznačují příčinnou souvislost mezi užíváním montelukastu a malformacemi (tj. defekty končetin), které byly vzácně hlášeny po celosvětovém uvedení léčivé látky na trh. V těhotenství smí být montelukast 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/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Kojícím matkám smí být montelukast podáván jen v nezbytně nutných případech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

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

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

| Třídy orgánových systémů | Dospělí a dospívající 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) |
|-----------------------------------|---|--|
| 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.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce podle tříd orgánových systémů a podle specifických nežádoucích účinků. Kategorie četnosti byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinky | Kategorie četnosti* |
|-------------------------------------|--|----------------------------|
| Infekce a infestace | infekce horních cest dýchacích † | velmi časté |
| Poruchy krve a lymfatického systému | zvýšený sklon ke krvácení | vzácné |
| | trombocytopenie | velmi vzácné |
| Poruchy imunitního systému | hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe | méně časté |
| | eozinofilní infiltrace jater | velmi vzácné |
| Psychiatrické poruchy | abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor [§]) | méně časté |
| | porucha pozornosti, porucha paměti, nervové tiky | vzácné |
| | halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování (suicidalita), dysfemie, obsedantně-kompulzivní syndrom | velmi vzácné |
| Poruchy nervového systému | závratě, ospalost, parestezie/hypestezie, záchvat | méně časté |

| | | |
|--|--|--------------|
| Srdeční poruchy | palpitace | vzácné |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | epistaxe | méně časté |
| | Churgův-Straussové syndrom (CSS) (viz bod 4.4) | velmi vzácné |
| | plicní eozinofilie | velmi vzácné |
| Gastrointestinální poruchy | průjem [‡] , nauzea [‡] , zvracení [‡] | časté |
| | sucho v ústech, dyspepsie | méně časté |
| Poruchy jater a žlučových cest | zvýšené hladiny sérových aminotransferáz (ALT, AST) | časté |
| | hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater) | velmi vzácné |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | vyrážka [‡] | časté |
| | tvorba modřin, kopřivka, pruritus | méně časté |
| | angioedém | vzácné |
| | erythema nodosum, erythema multiforme | velmi vzácné |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | 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 [‡] | časté |
| | astenie/únava, malátnost, edém | 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 ($< 1/10\ 000$). | | |
| [†] Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem. | | |
| [‡] Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem. | | |
| [§] Kategorie 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

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 do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevila hlášení o akutním předávkování montelukastem. Zahrnuta jsou hlášení 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 pediatrických pacientů. Ve většině hlášených případů předávkování nebyly žádné nežádoucí účinky.

Symptomy předávkování

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

Léčba předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické informace o léčbě předávkování montelukastem. Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté leukotrienových receptorů, ATC kód: R03DC03.

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) jsou silné zánětlivé eikosanoidy uvolňované různými buňkami, včetně žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 ($CysLT_1$) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladké svaloviny dýchacích cest a makrofágů dýchacích cest) a na dalších prozánětlivých buňkách (včetně eozinofilů a některých myeloidních kmenových buněk). Byla zjištěna korelace mezi $CysLT_s$ a patofyziologií astmatu a alergické rýmy. Při astmatu patří mezi leukotrieny zprostředkované účinky bronchokonstrikce, sekrece hlenu, vaskulární permeabilita a zmnožení eozinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu uvolňují CysLTs z nosní sliznice během reakce jak časně, tak i pozdní fáze, a souvisejí se symptomy alergické rýmy. Bylo zjištěno, že intranazální expozice CysLTs zhoršuje rezistenci nosní části dýchacích cest a zhoršuje příznaky nazální obstrukce.

Farmakodynamické účinky

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 účinek beta-agonistů byl aditivní k účinku vyvolanému montelukastem. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce vyvolané antigenním podnětem. Montelukast v porovnání s placebem snižoval množství eozinofilů v periferní krvi u dospělých a pediatrických pacientů. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snížila množství eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi za zlepšení klinické kontroly astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích u dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně významně zlepšoval v porovnání s placebem ranní FEV_1 (změna z výchozích hodnot o 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechovou rychlost (PEFR) (změna z výchozích hodnot o 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významně snižoval celkovou spotřebu beta-agonistů (změna z výchozích hodnot o -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení v pacienty udávaném skóre denních a nočních astmatických příznaků bylo významně větší než u placeba.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (změna z výchozích hodnot v % u inhalačního beklometasonu a montelukastu v porovnání s beklometasonem, co se týče FEV_1 : 5,43 % oproti 1,04 %, užití beta-agonistů: -8,70 % oproti 2,64 %). Ve srovnání s inhalačním beklometasonem (200 µg dvakrát denně s použitím spaceru) prokázal montelukast mnohem rychlejší počáteční odezvu, ačkoli během 12týdenní studie vykázal beklometason vyšší průměrný terapeutický účinek (změna z výchozích hodnot v % u montelukastu v porovnání s

beklometasonem, 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 beklometasonu (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo přibližně 11% nebo vyššího zlepšení FEV₁ v porovnání se stavem před léčbou, přičemž přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odezvy).

U dospělých a dospívajících pacientů 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 tabletách 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 nazálního překrvení, rinorey, kýchání a nosního svědění) a skóre nočních symptomů (střední hodnota nazálního překrvení při probuzení, potíže s usínáním a probouzení se v noci). Celkové 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 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem signifikantně zlepšil respirační funkce (změna z výchozích hodnot FEV₁ o 8,71 % oproti 4,16 %; změna z výchozích hodnot dopolední PEFR o 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a snížil používání beta-agonistů „podle potřeby“ (změna z výchozích hodnot o -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 placeba, doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou s odchylkou do 5 % 44,22 minut oproti 60,64 minut). Tento účinek se neměnil během celých 12 týdnů trvání studie. Snížení EIB bylo rovněž prokázáno v krátkodobé studii u pediatrických pacientů (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %, doba nutná k zotavení a návratu k hodnotám FEV₁ před léčbou s odchylkou do 5 % 17,76 minut oproti 27,98 minut). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu s dávkováním jednou denně.

U pacientů s astmatem vyvolaným kyselinou acetylsalicylovou současně podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem signifikantně zlepšilo kontrolu astmatu (změna z výchozích hodnot FEV₁ o 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby beta-agonistů – změna z výchozích hodnot o -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

U 5mg 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 standardního jídla se snižuje na 63 %.

Distribuce

Montelukast je vázán z více než 99 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem je za ustáleného stavu v průměru 8-11 litrů. Studie na potkanech s radioaktivně značeným montelukastem prokázaly, že látka přechází jen minimálně přes hematoencefalickou bariéru. Po 24 hodinách po podání byla i v ostatních tkáních koncentrace radioaktivně značené látky 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. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itrakonazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které užívaly 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

U dospělého zdravého jedince je plazmatická clearance montelukastu v průměru 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 odhady biologické dostupnosti po perorálním podání ukazují, že montelukast a jeho metabolity se vylučují téměř výhradně žlučí.

Individuální rozdíly u pacientů

U starších pacientů a pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. 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 poruchou funkce jater nejsou k dispozici (Child-Pughovo skóre vyšší než 9).

Při vysokých dávkách montelukastu (20násobek 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 hladin ALT, glukosy, fosforu a triacylglycerolů, jež byly přechodné povahy. Projevy 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 fertility 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 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 jednorázové perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaženo k tělesné 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 tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Mannitol

Sodná sůl kroskarmelosy

Hyprolosa

Mikrokrytalická celuloza

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry 20A520007 žlutá/Potah Instacoat universal A05G13837 žlutý:

Hypromelosa

Oxid titaničitý (E 171)

Hyprolosa

Karnaubský vosk

Žlutý oxid železitý (E 172)

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

Al/PVC/Al/OPA blistr, krabička

Velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 140 a 200 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medreg s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praha 1

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/336/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 3. 8. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 11. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 5. 2022