

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Monkasta 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje montelukastum 10 mg (ve formě montelukastum natriicum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 81,94 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Potahované tablety jsou meruňkově zbarvené, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Monkasta je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u pacientů s mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, které není adekvátně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy, a u kterých krátkodobě působící β -agonisté podávání „podle potřeby“ neposkytují adekvátní klinickou kontrolu nad astmatem. U astmatických pacientů, u kterých je přípravek Monkasta indikován při astmatu, může též poskytnout symptomatické zmírnění sezónní alergické rinitidy.

Přípravek Monkasta je též indikován při profylaxi astmatu, při kterém je převažující složkou bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou námahou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Obecná doporučení

Terapeutický účinek přípravku Monkasta na parametry potlačení astmatu nastává během jednoho dne. Přípravek Monkasta lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

Pacientům se má doporučit, aby pokračovali v užívání přípravku Monkasta, dokonce i když je jejich astma pod kontrolou, stejně tak jako během období zhoršení astmatu.

Přípravek Monkasta se nemá užívat souběžně s jinými přípravky obsahujícími stejnou léčivou látku, montelukast.

U starších osob nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Neexistují žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater. Dávkování je stejné u mužů i u žen.

Léčba přípravkem Monkasta ve vztahu k jiným způsobům léčby astmatu

Přípravek Monkasta lze přidat k již zavedenému léčebnému režimu daného pacienta.

Inhalační kortikosteroidy: Léčba přípravkem Monkasta se může použít jako doplňková léčba u pacientů, pokud inhalační kortikosteroidy a „podle potřeby“ podání krátkodobě působící β -agonisté neposkytují adekvátní klinickou kontrolu. Přípravek Monkasta nemá být náhle nahrazen inhalačními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Monkasta 10 mg potahované tablety dětem mladším než 15 let. Bezpečnost a účinnost montelukastu 10 mg potahovaných tablet nebyla u dětí mladších 15 let stanovena.

Pro děti ve věku 6 až 14 let jsou dostupné žvýkácí tablety 5 mg.

Pro děti ve věku 2 až 5 let jsou dostupné žvýkácí tablety 4 mg.

Způsob podání

Perorální podání

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacientům se má doporučit, aby nikdy neužívali perorální montelukast pro léčbu akutních záchvatů astmatu a aby pro tento účel udržovali v pohotovosti svou obvyklou příslušnou záchrannou medikaci. Pokud dojde k akutnímu záchvatu, je třeba použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pacienti se mají co nejdříve poradit se svým lékařem, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působících β -agonistů, než je obvyklé.

Montelukast se nemá náhle používat jako substitute inhačních nebo perorálních kortikosteroidů.

Neexistují žádné údaje dokazující, že při souběžném podávání montelukastu lze snížit dávky perorálních kortikosteroidů.

Ve vzácných případech mohou pacienti léčení antiastmatickými prostředky včetně montelukastu zaznamenat systémovou eozinofilii, někdy s klinickými známkami vaskulitidy konzistentními s Churg-Strauss syndromem - stavem, který se často léčí systémovou léčbou kortikosteroidy. Tyto případy se někdy objevily v souvislosti se snížením nebo vysazením perorální terapie 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 vyvinou tyto symptomy, mají být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

Léčba montelukastem nemění potřebu pacientů s astmatem citlivým na aspirin vyhnout se použití aspirinu a dalších nesteroidních protizánětlivých léků.

U všech věkových skupin užívajících montelukast byly hlášeny neuropsychiatrické příhody jako jsou změny chování, deprese a sebevražedné chování (viz bod 4.8). Tyto příznaky mohou být závažné a mohou přetrvávat, pokud není léčba vysazena. Proto, pokud se během léčby objeví neuropsychiatrické příznaky, má být léčba montelukastem ukončena. Doporučte pacientům a/nebo ošetřujícím osobám, aby si dávali pozor na neuropsychiatrické příhody, a poučte je, aby v případě výskytu těchto změn chování informovali svého lékaře.

Zvláštní informace o některých složkách

Přípravek Monkasta 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 spolu s jinými rutinně používanými způsoby léčby při profylaxi a chronické léčbě astmatu. Ve studiích lékových interakcí neměla doporučená klinická dávka montelukastu žádné klinicky důležité účinky na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednison, prednisolon, perorální antikoncepční prostředky (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

Plocha pod křivkou koncentrace montelukastu v krevní plazmě (AUC) byla snížena zhruba o 40 % u osob, které souběžně užívaly fenobarbital. Jelikož se montelukast metabolizuje prostřednictvím CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je nutná opatrnost zejména u dětí, pokud se montelukast podává souběžně s induktory CYP 3A4, 2C8 a 2C9, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

Studie *in vitro* ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Avšak údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (substrát sondy reprezentativní pro léčiva primárně metabolizované prostřednictvím CYP 2C8) prokázaly, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Proto se nepředpokládá, že by montelukast význačným způsobem pozměňoval přeměnu léčiv metabolizovaných tímto enzymem (jako je například paklitaxel, rosiglitazon a repaglinid).

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem CYP 2C8 a do menší míry také 2C9 a 3A4. V klinických studiích lékových interakcí zahrnujících montelukast a gemfibrozil (CYP 2C8 a 2C9) zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Není nutná rutinní úprava dávkování montelukastu při souběžném podávání gemfibrozilu nebo jiných silných inhibitorů CYP 2C8, nicméně lékař si musí být vědom možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) nepředpokládají. Souběžné 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 neukázaly škodlivé účinky na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj.

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.

Přípravek Monkasta lze užívat v průběhu těhotenství pouze, pokud se to považuje za jednoznačně nezbytné.

Kojení

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

Přípravek Monkasta lze užívat u kojících matek pouze, pokud se to považuje za jednoznačně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Monkasta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Avšak jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích následujícím způsobem:

- potahované tablety 10 mg zhruba u 4 000 dospělých a dospívajících astmatických pacientů ve věku 15 let a více.
- potahované tablety 10 mg zhruba u 400 dospělých a dospívajících astmatických pacientů se sezónní alergickou rinitidou ve věku 15 let a více.
- žvýkácí tablety 5 mg u 1 750 pediatrických astmatických pacientů ve věku 6 až 14 let.

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky v souvislosti s lékem v klinických studiích ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), které byly časté u astmatických pacientů léčených montelukastem a vykazovaly větší výskyt než u pacientů, kteří dostávali placebo:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti a ve věku 15 let a více (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 prováděných po dobu až 2 let u dospělých a až 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let se neměnil bezpečnostní profil.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a konkrétních termínů nežádoucích účinků, v níže uvedené tabulce. Skupiny frekvencí byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti*	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích†
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	zvýšený sklon ke krvácení
	Velmi vzácné	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe
	Velmi vzácné	infiltrace eozinofilů do jater
Psychiatrické poruchy	Méně časté	abnormální sny včetně nočních můr, nespavost, náměsíčnost, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo nepřátelství, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor [§])
	Vzácné	porucha pozornosti, porucha paměti, tik
	Velmi vzácné	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování (sebevražedné

		sklony), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	závrať, ospalost, parestézie/hypoestézie, záchvaty
Srdeční poruchy	Vzácné	palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	epistaxe
	Velmi vzácné	Churg-Strauss syndrom (CSS) (viz bod 4.4)
	Velmi vzácné	pulmonární eozinofilie
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem‡, nauzea‡, zvracení‡
	Méně časté	sucho v ústech, dyspepsie
Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny sérových aminotransferáz (ALT, AST)
	Velmi vzácné	hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného-typu poruchy jater)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka‡
	Méně časté	modřiny, kopřivka, pruritus
	Vzácné	angioedém
	Velmi vzácné	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	artralgie, myalgie, včetně svalových křečí
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	enuréza u dětí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	pyrexie‡
	Méně časté	astenie/únava, malátnost, edém
<p>* Kategorie četnosti: definováno pro každý pojem označující 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 ($< 1/10\ 000$).</p> <p>† Tento nežádoucí účinek, hlášený jako velmi častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako velmi častý u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali placebo.</p> <p>‡ Tento nežádoucí účinek, hlášený jako častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako častý u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali placebo.</p> <p>§ Kategorie četnosti: vzácné</p>		

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

Ve studiích chronického astmatu byl montelukast podáván v dávkách do 200 mg/den dospělým pacientům po dobu 22 týdnů a v krátkodobých studiích (trvajících zhruba 1 týden) až do 900 mg/den bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Vyskytly se zprávy o akutním předávkování po uvedení na trh a při klinických studiích s montelukastem. Zahrnují hlášení o dospělých a dětech při dávce až 1 000 mg (zhruba 61 mg/kg u jednoho dítěte starého 42 měsíců). Pozorované klinické a laboratorní nálezy byly konzistentní s bezpečnostním profilem u dospělých a pediatrických pacientů. Podle většiny zpráv o předávkování nenastaly žádné nepříznivé události.

Symptomy předávkování

Nejčastější nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, somnolenci, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Léčba předávkování

Pro léčbu předávkování montelukastem nejsou dostupné konkrétní informace. Není známo, zda lze montelukast odstraňovat 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.

Mechanismus účinku

Cysteinyl leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou účinné zánětlivé eikosanoidy uvolňované z různých buněk včetně žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl leukotrienové receptory (CysLT). Receptor CysLT typu 1 (CysLT₁) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladkého svalu dýchacích cest a makrofágů dýchacích cest) a na dalších prozánětlivých buňkách (četně eozinofilů 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, cévní permeabilita a zmnožení eozinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu uvolňují CysLT z nosní sliznice během reakce jak 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 aktivní sloučenina, která se váže s vysokou afinitou a selektivitou na CysLT₁ receptor. V klinických studiích inhibuje montelukast bronchokonstrikci inhalací LTD₄ v dávkách pouhých 5 mg. 2 h po perorálním podání byla pozorována bronchodilatace. Bronchodilatační účinek způsobený β-agonistou byl aditivní s účinkem způsobeným montelukastem. Léčba montelukastem inhibovala časnou i pozdní bronchokonstrikci následkem zátěže antigenem. Ve srovnání s placebem snižoval montelukast množství eozinofilů v periferní krvi u dospělých i pediatrických pacientů. V jedné oddělené studii léčba montelukastem významně snižovala počet eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu a v periferní krvi při zlepšení potlačení astmatu z klinického hlediska).

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích u dospělých prokázal montelukast 10 mg podávaný jednou denně ve srovnání s placebem významné zlepšení ranní hodnoty FEV₁ (10,4 % ve srovnání s 2,7 % změny oproti výchozí hodnotě), vrcholového expiračního průtoku AM (PEFR) (24,5 l/min ve srovnání s 3,3 l/min změny oproti výchozí hodnotě) a významný pokles celkového použití β-agonistů (-26,1 % ve srovnání s -4,6 % změny oproti

výchozí hodnotě). Zlepšení skóre astmatických symptomů hlášených pacienty pro denní dobu a noční dobu byly signifikantně lepší než s placebem.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu přispívat ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny oproti výchozí hodnotě pro inhalovaný beklometason plus montelukast ve srovnání s beklometasonem pro FEV₁: 5,43 % ve srovnání s 1,04 %; použití β-agonistů: -8,70 % ve srovnání s 2,64 %). Při srovnání s inhalovaným beklometasonem (200 μg dvakrát denně pomocí dávkovacího zařízení) prokazoval montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie poskytoval beklometason větší průměrný léčebný účinek (% změny oproti výchozí hodnotě pro montelukast ve srovnání s beklometasonem pro FEV₁: 7,49 % ve srovnání s 13,3 %; použití β-agonistů: -28,28 % ve srovnání s -43,89 %). Avšak při srovnání s beklometasonem dosáhlo značné procento pacientů léčených montelukastem podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV₁ zhruba 11 % nebo více oproti výchozí hodnotě, přičemž zhruba 42 % léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

Byla provedena klinická studie pro vyhodnocení montelukastu jako symptomatické léčby sezónní alergické rinitidy u dospělých a dospívajících astmatických pacientů ve věku 15 let a více se souběžnou sezónní alergickou rinitidou. V této studii prokázal montelukast tablety 10 mg podávané jednou denně statisticky významné zlepšení denního skóre symptomů rinitidy oproti placebu. Denní skóre symptomů rinitidy je průměr denního skóre nasálních symptomů (průměr nasální kongesce, výtok z nosu, kýčání, svědění v nose) a skóre nočních symptomů (průměr nasální kongesce při probuzení, obtíže s usínáním a noční buzení). Globální vyhodnocení alergické rinitidy pacienty a lékaři bylo významně zlepšeno ve srovnání s placebem. Hodnocení účinnosti léčby astmatu nebylo primárním záměrem této studie.

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

Významné snížení bronchokonstrikce vyvolané fyzickou námahou (EIB) bylo prokázáno v jedné 12týdenní studii u dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33 % pro montelukast oproti 32,40 % pro placebo; čas do zotavení na hodnotu 5 % výchozí FEV₁ 44,22 min versus 60,64 min). Tento účinek byl konzistentní po dobu celého období 12týdenní studie. U pediatrických pacientů bylo též v krátkodobé studii prokázáno snížení EIB (maximální pokles FEV₁ 18,27 % versus 26,11 %; doba do zotavení do rozmezí 5 % výchozí hodnoty FEV₁ 17,76 min versus 27,98 min). V obou studiích byl prokázán účinek na konci jednodenního dávkovacího intervalu.

U astmatických pacientů citlivých na aspirin užívajících souběžně inhalační a/nebo perorální kortikosteroidy vedla léčba montelukastem ve srovnání s placebem k významnému zlepšení potlačení astmatu (FEV₁ 8,55 % versus -1,74 % změny oproti výchozí hodnotě a pokles celkového použití β-agonistů -27,78 % versus 2,09 % změny oproti výchozí hodnotě).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se rychle absorbuje po perorálním podání. Pro potahovanou tabletu 10 mg se dosahuje vrcholové koncentrace v krevní plazmě (C_{max}) 3 hodiny (T_{max}) po podání u dospělých na lačno. Střední perorální biologická dostupnost je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou ovlivněny standardním jídlem. V klinických studiích, ve kterých byla potahovaná tableta 10 mg podávána bez ohledu na časování požití jídla, byla prokázána bezpečnost a účinnost.

Pro žvýkáci tabletu 5 mg se C_{max} dosahuje během 2 hodin po podání u dospělých na lačno. Střední perorální biologická dostupnost je 73 % a při standardním jídle poklesla na 63 %.

Distribuce

Více než 99 % montelukastu se váže na bílkoviny krevní plazmy. Distribuční objem montelukastu v ustáleném stavu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech s montelukastem značeným radioaktivním nuklidem ukazují na minimální distribuci přes hematoencefalickou bariéru. Navíc koncentrace látek značených radionuklidem byly v době 24 hodin po podání minimální i ve všech ostatních tkáních.

Biotransformace

Montelukast se rozsáhlou měrou metabolizuje. Ve studiích s terapeutickými dávkami nejsou koncentrace metabolitu montelukastu v krevní plazmě u dospělých a dětí v ustáleném 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 itraconazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které užívaly 10 mg montelukastu denně. Na základě výsledků *in vitro* s lidskými jaterními mikrosomy neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu cytochromy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 nebo 2D6. Příspěvek metabolitů k terapeutickému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace

Plazmatická clearance montelukastu je u zdravých dospělých osob v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce montelukastu značeného radioaktivním nuklidem se objevilo 86 % radioaktivity ve stolici sbírané po dobu 5 dnů a < 0,2 % v moči. To spolu s odhady perorální biologické dostupnosti montelukastu ukazuje, že se montelukast a jeho metabolity vylučují téměř výlučně žlučí.

Charakteristiky u pacientů

Nejsou nezbytné žádné úpravy dávek pro starší osoby nebo pro pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny. Vzhledem k tomu, že se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, neočekávají se u pacientů s poruchou funkce ledvin žádné úpravy dávek. Neexistují žádné údaje o farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh >9).

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány menší biochemické změny obsahu ALT, glukosy, fosforu a triacylglyceroly v krevním séru, které byly přechodné. Znamky toxicity u zvířat byly zvýšené vylučování slin, gastrointestinální symptomy, řídká stolice a iontová nerovnováha. Nastaly při dávkách, které znamenaly > 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 neovlivňoval montelukast fertilitu ani reprodukční výkonnost při systémové expozici překračující klinickou systémovou expozici > 24násobně. Mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat byl zaznamenán ve studii fertility samic potkanů při dávce 200 mg/kg/den (> 69násobek klinické systémové expozice). Ve studiích na králících byla pozorována neúplná osifikace ve srovnání s kontrolami při systémové expozici odpovídající > 24násobku klinické systémové expozice pozorované při klinické dávce. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Montelukast prochází placentární bariérou a vylučuje se do mléka zvířat.

Po jednotlivém perorálním podání sodné soli montelukastu v dávkách do 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanů), což byly maximální testované dávky, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka odpovídá 25000násobku doporučené denní humánní dávky pro dospělé (počítané při hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Ukázalo se, že montelukast není fototoxický u myši pro spektra UVA, UVB nebo viditelného světla při

dávkách do 500 mg/kg/den (zhruba > 200násobek vzhledem k systémové expozici).

Montelukast nebyl mutagenní ani ve zkouškách *in vitro*, ani *in vivo*, ani nevyvolával vznik tumorů u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Monohydrát laktosy

Celulosový prášek

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Potahová vrstva:

Hypromelosa (E 464)

Oxid titaničitý (E 171)

Mastek

Propylenglykol

Červený oxid železitý (E 172)

Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC//Al blistr, velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 nebo 200 potahovaných tablet v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/1026/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 12. 2010

Datum posledního proloužení registrace: 27. 3. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 2. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).