

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelukast Teva 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10,40 mg sodné soli montelukastu (odpovídá 10 mg montelukastu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna potahovaná tableta obsahuje 122,2 mg laktózy (jako monohydrát laktózy).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Béžové, kulaté, potahované tablety, na jedné straně značené číslem „93“, na druhé straně „7426“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Montelukast 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 denně užitá večer.

Obecná doporučení: Terapeutický efekt montelukastu na parametry kontroly astmatu se projeví během jednoho dne. Přípravek Montelukast Teva může být podáván s jídlem nebo na lačno. Pacienty je třeba poučit, že v léčbě přípravkem Montelukast Teva se pokračuje, i když je astma zvládnuto, stejně jako v období zhoršení astmatu.

Přípravek Montelukast Teva nesmí být podáván současně s jinými přípravky obsahujícími stejnou léčivou látku, montelukast.

Léčba montelukastem ve vztahu k jiným antiastmatikům:

Montelukast lze přidat k již existujícímu léčebnému režimu pacienta.

Inhalační kortikosteroidy

Léčba přípravkem Montelukast Teva může být použita jako přídatná léčba u pacientů, u nichž inhalační kortikosteroidy a „podle potřeby“ podání krátkodobě působící β -agonisté neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu. Inhalační kortikosteroidy se nesmí montelukastem náhle nahradit (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Dávka je stejná pro nemocné obou pohlaví.

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Montelukast Teva dětem ve věku do 15 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Montelukast Teva 10 mg potahované tablety u dětí ve věku méně než 15 let nebyla dosud stanovena.

Pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let jsou k dispozici 5mg žvýkácí tablety.

Pro pediatrické pacienty ve věku 2 až 5 let jsou k dispozici 4mg žvýkácí tablety.

Pro pediatrické pacienty ve věku od 6 měsíců do 5 let jsou k dispozici 4mg granule.

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 objeví akutní záchvat, měli by použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pacienti by měli co nejdříve vyhledat lékaře, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působícího inhalačního β -agonisty než obvykle.

Montelukast nesmí náhle nahradit inhalační nebo perorální kortikosteroidy.

Údaje dokazující možnost snížení dávky perorálních kortikosteroidů při současném podání montelukastu nejsou k dispozici.

Ve vzácných případech se u pacientů, jimž byly podávány antiastmatické přípravky včetně montelukastu, objevily systémová eosinofilie, někdy též s klinickými příznaky vaskulitidy odpovídající syndromu Churg-Straussové, který je často léčen systémovým podáváním kortikosteroidů. Tyto případy byly někdy spojovány se snížením dávky nebo ukončením léčby perorálními kortikosteroidy. Ačkoli nebyla prokázána příčinná souvislost s antagonismem leukotrienového receptoru, lékaři by si měli být vědomi rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatií přetrvávajících u svých pacientů. Pacienty, u nichž se tyto příznaky objeví je nutno vyšetřit a přehodnotit jejich léčebné režimy.

Léčba montelukastem nemění potřebu zabránit pacientům s aspirin senzitivním astmatem v užívání přípravku s obsahem kyseliny acetylsalicylové a dalších nesteroidních protizánětlivých léčiv.

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.

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Montelukast Teva může být užíván s ostatními léčivými přípravky běžně používanými pro prevenci a chronickou léčbu astmatu. Podle interakčních studií doporučená klinická dávka montelukastu nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku následujících léčivých látek: theofylin, prednison, prednisolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

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

Studie *in vitro* prokázaly, že montelukast je silným inhibitorem CYP2C8. Avšak výsledky klinické studie, které se zabývaly interakcí zahrnující montelukast a rosiglitazon (zkušební substrát reprezentující léčivé přípravky primárně metabolizované CYP2C8), ukázaly, že montelukast neinhibuje CYP2C8 *in vivo*. Proto se nepředpokládá, že by montelukast výrazně měnil metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu).

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem pro CYP 2C8 a do menší míry také pro 2C9 a 3A4. V klinické studii lékové interakce zahrnující montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 a 2C9) zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastem 4,4krát. Není nutná žádná rutinní úprava dávkování montelukastu při současném podávání gemfibrozilu nebo jiných silných inhibitorů CYP 2C8, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

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

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.

V těhotenství může být přípravek Montelukast Teva podáván jen v nezbytně nutných případech.

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 Montelukast Teva mohou kojící matky užívat jen v nezbytně nutných případech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích následujícím způsobem:

- 10 mg 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 astmatických pacientů ve věku 15 let a starších se sezónní alergickou rýmou.
- 5 mg žvýkácí tablety u přibližně 1 750 dětských astmatických pacientů ve věku od 6 do 14 let
- 4 mg žvýkácí tablety u 851 dětských pacientů ve věku 2 až 5 let a
- 4 mg granule u 175 dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky

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

- 4 mg granule a žvýkácí tablety u 1038 dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let věku

Ve studiích byly u pacientů, kteří užívali montelukast, uváděny často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a ve větším rozsahu než u pacientů užívajících placebo následující nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním léku:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n = 795)	Dětské pacienti ve věku od 6 do 14 let (jedna 8týdenní studie; n = 201) (dvě 56týdenní studie; n = 615)	Dětské pacienti ve věku od 2 do 5 let (jedna 12týdenní studie; n = 461) (jedna 48týdenní studie; n = 278)	Dětské 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 poruchy				astma
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáně				ekzémová dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň	

Profil bezpečnosti se při dlouhodobé léčbě v klinických studiích u omezeného počtu pacientů po dobu až 2 let u dospělých a po dobu až 12 měsíců u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let neměnil.

Celkově bylo montelukastem léčeno 502 dětských pacientů ve věku 2 až 5 let po dobu nejméně 3 měsíců, 338 pacientů po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Ani u této skupiny pacientů se po dlouhodobém podávání bezpečnostní profil neměnil.

Bezpečnostní profil u dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se nezměnil při léčbě do 3 měsíců.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Výskyt nežádoucích účinků je klasifikován následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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
	infiltrace jater eozinofily	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, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestezie/hypoestezie, záchvaty křečí	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	Churg-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4), pulmonární eozinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem‡ , nauzea‡ , zvracení‡	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	Velmi vzácné

	poškození jater)	
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
† 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

Ve studiích s dospělými pacienty s chronickým astmatem byl montelukast podáván dospělým v dávkách 200 mg/den po dobu 22 týdnů a v krátkodobých studiích 900 mg/den po dobu jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevily zprávy o akutním předávkování montelukastem. Zahrnutý jsou zprávy o dospělých a dětech s dávkou větší než 1 000 mg (přibližně

61 mg/kg u 42měsíčního dítěte). Klinické a laboratorní nálezy byly ve shodě s profilem bezpečnosti u dospělých a dětských pacientů. Ve většině zaznamenaných případů předávkování nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

Symptomy předávkování

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

Léčba předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje ohledně léčby předávkování montelukastem. Není známo, zda je montelukast možné eliminovat peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonista leukotrienových receptorů

ATC kód: R03D C03

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy uvolňované různými buňkami, včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 (CysLT1) 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 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 sloučenina účinná po perorálním podání, která se váže s vysokou afinitou a selektivitou na receptor CysLT1. V klinických studiích montelukast inhiboval bronchokonstrikci vyvolanou inhalací LTD₄ v dávkách nejvýše 5 mg. K bronchodilataci došlo během 2 hodin od perorálního podání. Bronchodilatační efekt β -agonistů posiloval účinek vyvolaný montelukastem. Léčba montelukastem inhibuje jak časnou, tak pozdní bronchokonstrikci vyvolanou antigenním testem. 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích u dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně významně zlepšil v porovnání s placebem ranní jednosekundovou vitální kapacitu při usilovném výdechu - FEV1 (10,4 % oproti 2,7 % v porovnání se stavem před léčbou), dopolední vrcholovou expirační průtokovou rychlost - PEF (24,5 l/min oproti 3,3 l/min v porovnání se stavem před léčbou) a významně snížil celkovou spotřebu β -agonistů (-26,1 % oproti 4,6 % v porovnání se stavem před léčbou). Zlepšení v pacienty udávaném hodnocení denních a nočních astmatických příznaků bylo významně větší než u placeba.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (změna v % oproti stavu před léčbou u inhalačního beklometazonu a montelukastu v porovnání s beklometazonem, což se týče FEV1: 5,43 % oproti 1,04 %, užití β -agonistů -8,70 % oproti 2,64 %). Ve srovnání s inhalačním beklometazonem (200 μ g 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 β -agonistů -28,28 % oproti -43,89 %). U vysokého procenta pacientů léčených montelukastem byla nicméně dosažena podobná klinická odezva jako u beklometazonu (tj. 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 a dospívajících pacientů ve věku 15 a více let 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 kýchání) a skóre nočních symptomů rýmy (ucpání nosu 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 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 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 snížení potřeby β -agonistů „podle potřeby“ (-11,7 % oproti +8,2 % v porovnání se stavem před léčbou).

Signifikantní snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno v 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 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 intervalu s dávkováním jednou denně.

U astmatických pacientů citlivých na aspirin současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem signifikantně zlepšilo kontrolu astmatu (FEV1 – změna v porovnání se stavem před léčbou 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby β -agonistů -27,78 % oproti 2,9 % v porovnání se stavem před léčbou).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. Po podání tablet s obsahem 10 mg léčivé látky bylo u dospělých na lačno 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 10mg potahované tablety bez ohledu na dobu požití jídla.

U žvýkacích tablet s obsahem 5 mg montelukastu byla u dospělých na lačno dosažena maximální koncentrace (C_{max}) za 2 hodiny po podání. Průměrná biologická dostupnost 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 v průměru od 8 do 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 značeného materiálu minimální.

Biotransformace

Montelukast je z velké části v organismu 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 se plazmatická clearance montelukastu pohybuje okolo 45 ml/min. Po perorálním podání radioaktivně značeného montelukastu bylo 86 % radioaktivity stanoveno 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 vyššího věku a pacienty s lehkou až středně těžkou jaterní insuficiencí není nutná úprava dávkování. Klinická hodnocení přípravku u pacientů s ledvinnou insuficiencí nebyla provedena. Protože se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, nepředpokládá se u pacientů s ledvinnou insuficiencí nutnost úpravy dávky. 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 60-násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatické koncentrace theofylinu. Tento účinek nebyl pozorován při doporučené dávce 10 mg denně.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány malé biochemické změny sérových hladin ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů, které 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 17-násobku systémové expozice u klinických dávek. U opic se nežádoucí účinky objevily po dávkách od 150 mg/kg/den (více než 232-násobek systémové expozice u klinických dávek). Ve studiích na zvířatech montelukast neovlivňoval fertilitu nebo 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 69-násobek 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 překračuje placentární bariéru a vylučuje se u zvířat do mateřského mléka.

Po jednorázovém perorálním podání natrium- montelukastu myším a potkanům v dávce až 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanů), což byla nejvyšší zkoušená dávka, nebylo pozorováno žádné úmrtí. Tato dávka odpovídá 25 000-násobku doporučené denní dávky u člověka (při hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Montelukast nebyl fototoxický u myši po expozici UVA, UVB nebo viditelného světla v dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně více než 200-násobek systémové expozice).

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Natrium-lauryl-sulfát

Monohydrát laktózy

Hyprolóza

Předbobtnalý škrob

Sodná sůl karboxymethylškrobu typu A

Magnesium-stearát

Potahová soustava Opadry 20A23676 žlutá

Hyprolóza

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchování. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr

Montelukast Teva, potahované tablety je dostupný v balení 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, a 100 tablet.

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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/420/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 7. 2008

Datum posledního prodloužení: 28. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 8. 2024