

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelukast Viatris 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg montelukastu ve formě sodné soli montelukastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 0,003 mg oranžové žluti (E110).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Modrá, kulatá, bikonvexní potahovaná tableta se zkosenými okraji, označená „MO“ nad „10“ na jedné straně a „M“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Montelukast Viatris je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba pacientů s lehkým až středně závažným perzistujícím astmatem, jejichž stav nelze dostatečně upravit inhalačními kortikosteroidy a u nichž krátkodobě působící a „podle potřeby“ podávání beta-agonisté neposkytují dostatečnou klinickou úpravu astmatu. Pacientům, u nichž je montelukast indikován k léčbě astmatu, může montelukast rovněž zmírnit příznaky sezónní alergické rýmy.

Přípravek Montelukast Viatris je rovněž indikován k profylaxi astmatu, kde je převládající složkou bronchokonstrikce indukovaná tělesnou námahou.

Přípravek Montelukast Viatris je indikován k léčbě dospělých a dospívajících od 15 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Montelukast se nemá užívat s jinými přípravky obsahujícími stejnou účinnou látku, tj. montelukast.

Obecná doporučení:

Terapeutické účinky montelukastu na parametry zvládnání astmatu se objeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby v užívání montelukastu pokračovali, i pokud bude jejich astma upraveno, stejně jako v obdobích jeho zhoršení.

U starších pacientů, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. O pacientech se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné u pacientů obojího pohlaví.

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Montelukast Viatrix 10 mg, potahované tablety dětem mladším 15 let. Bezpečnost a účinnost tablet montelukastu u dětí mladších 15 let nebyla dosud stanovena. Pro léčbu těchto věkových skupin jsou k dispozici jiné lékové formy a síly léčivé látky montelukastu. K léčbě pediatrických pacientů od 2 do 5 let věku a od 6 do 14 let věku lze použít žvýkácí tablety přípravku Montelukast Viatrix 4 mg respektive 5 mg. Pro pediatrické pacienty od 6 měsíců do 5 let věku mohou být k dispozici granule v síle 4 mg.

Léčba přípravkem Montelukast Viatrix ve vztahu k jiným antiastmatikům:

Pokud se léčba přípravkem Montelukast Viatrix používá jako doplněk léčby inhalačními kortikosteroidy, nesmí být přípravek Montelukast Viatrix náhle plně nahrazen inhalačními kortikosteroidy (viz bod 4.4).

Způsob podání

Perorální podání.

Montelukast lze užívat s jídlem nebo nalačno.

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

Upozornění

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 beta-agonisty. Pacienti by měli co nejdříve vyhledat lékaře, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působícího inhalačního beta-agonisty než obvykle.

Montelukast nemá být použit k rychlé náhradě inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů.

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

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churgovým-Straussovým syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy.

Tyto případy byly někdy spojovány se snížením nebo vysazením léčby perorálními kortikosteroidy. Přestože nebyla prokázána příčinná souvislost s antagonisty leukotrienového receptoru, musí si být lékaři u svých pacientů vědomi rizika rozvoje 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 provokovaným kyselinou acetylsalicylovou nutnosti vyvarovat se užívání přípravků s kyselinou acetylsalicylovou nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčivých přípravků.

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.

Přípravek Montelukast Viatrix obsahuje oranžovou žluť (E110), která může způsobit alergické reakce. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) 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 terapiemi 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 %. Protože montelukast je metabolizován prostřednictvím CYP 3A4, 2C8 and 2C9, je nutná obezřetnost, zvláště u dětí, při současném podávání s induktory CYP 3A4, 2C8 and 2C9, jako jsou fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

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

In vitro studie ukázaly, že montelukast je substrátem pro CYP 2C8, a do menší míry také 2C9 a 3A4. V klinických studiích lékových interakcí zahrnujících montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 a jak 2C9) zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Není nutná žádná rutinní úprava dávkování montelukastu při současném podávání s gemfibrozilem nebo jinými silnými inhibitory CYP 2C8, ale lékař si musí být vědomi možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Na základě *in vitro* údajů se klinicky významné lékové interakce s méně silnými inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprim) nepředpokládají. Současné podávání montelukastu s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP3A4, nevedlo k žádnému významnému zvýšení systémové expozice montelukastu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech nenaznačují, že by montelukast mohl mít negativní vliv na průběh těhotenství nebo na embryonální a 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.

V těhotenství se má přípravek Montelukast Viatris podávat 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/jeho metabolity u lidí vylučují do mateřského mléka.

Během kojení se má přípravek Montelukast Viatris podávat jen v nezbytně nutných případech.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost pacienta řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně někteří pacienti hlásili ospalost nebo závratě.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích následujícím způsobem:

- 10mg potahované tablety přibližně u 4 000 dospělých a dospívající astmatických pacientů od 15 let věku.
- 10mg potahované tablety přibližně u 400 dospělých a dospívajících astmatických pacientů se sezónní alergickou rýmou od 15 let věku.
- 5mg žvýkácké tablety přibližně u 1750 pediatrických astmatických pacientů od 6 do 14 let.

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

Třídy orgánových systémů	Dospělí pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n = 795)	Pediatrickí 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 dospělých pacientů v rámci klinických studií trvajících u dospělých až 2 roky u dospělých 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 přípravku na trh jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a pod specifickým názvem odpovídající kategorie v následující tabulce. Frekvence výskytu byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Četnost výskytu*
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích ¹	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	zvýšená tendence ke krvácení	Vzácné
	trombocytopenie	Velmi vzácné

Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe	Méně časté
	eozinofilní infiltrace jater	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	neobvyklé sny včetně nočních můr, nespavost, náměšičnost, úzkost, agitovanost včetně agresivního nebo násilného chování, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor ^s)	Méně časté
	porucha v pozornosti, poruchy paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování (sebevražedné sklony), obsedantně-kompulzivní příznaky, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závrať, ospalost, parestézie/hypestézie, záchvaty křečí	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	krvácení z nosu	Méně časté
	Churga-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4) pulmonální eozinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem ² , nevolnost ² , zvracení ²	Časté
	sucho v ústech, dyspepsie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	Časté
	hepatitida (včetně cholestatické, hepatocelulární a smíšené postižení jater)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ²	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, svědění	Méně časté
	angioedém	Vzácné
	erythema nodosum, erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, myalgie, včetně svalových křečí	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	enuréza u dětí	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie ²	Časté

	astenie/únava, malátnost, edém	Méně časté
<p>* Četnost výskytu na základě incidence v databázi 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>¹ Tento nežádoucí účinek, uváděný jako velmi časté u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako velmi častý u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích placebo.</p> <p>² Tento nežádoucí účinek, hlášen jako častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako častý u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích 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

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 příhod.

Po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevily zprávy o akutním předávkování montelukastem. Tyto zahrnovaly hlášení od dospělých a dětí, kterým byla podána dávka až 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u dítěte ve věku 42 měsíců). Klinické a laboratorní nálezy byly v souladu s bezpečnostním profilem u dospělých a dětských pacientů. Ve většině zaznamenaných případů předávkování nebyly žádné nežádoucí účinky.

Příznaky předávkování

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

Léčba předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě 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: R03DC03.

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC₄, LTD₄ a LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy uvolňované různými buňkami, včetně žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na

cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. CysLT receptory typu 1 se nacházejí v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladké svaloviny dýchacích cest a makrofágů) a na jiných prozánětlivých buňkách (včetně eosinofilů a určitých kmenových buněk kostní dřene). CysLT receptory jsou spojovány s patofyziologií astmatu a alergické rinitidy. Při astmatu se leukotrieny podílejí na vyvolání bronchokonstrikce a ovlivňují sekreci hlenu, vaskulární permeabilitu a zmnožení eosinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu CysLT uvolňují z nosní sliznice během reakce jak časně, tak i pozdní fáze, a jsou spojovány s rozvojem symptomů alergické rýmy. Bylo zjištěno, že intranazální expozice CysLT zvyšuje odpor v 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 pouhých 5 mg. K bronchodilataci došlo během 2 hodin od perorálního podání. Bronchodilatační efekt beta-agonistů posiloval účinek vyvolaný montelukastem.

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 při 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 FEV₁ (změna od výchozích hodnot 10,4% oproti 2,7%), dopolední maximální expirační průtokovou rychlost – PEF_R (změna od výchozích hodnot 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významně snížil celkovou spotřebu beta-agonistů (změna od výchozích hodnot -26,1% oproti -4,6%). Zlepšení v pacienty udávaném hodnocení denních a nočních astmatických příznaků bylo významně lepší než u placeba.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu zvýšit klinický účinek inhalačních kortikosteroidů (změna v % od výchozích hodnot 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 rychlejší počáteční odezvu, ačkoli během 12týdenní studie vykázal beklometazon v průměru vyšší terapeutický efekt (změna v % oproti výchozím hodnotám 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 však byla dosažena podobná klinická odezva jako u beklometazonu (tj. 50% pacientů léčených beklometazonem dosáhlo 11% nebo vyššího zlepšení FEV₁ v porovnání s výchozími hodnotami, přičemž přibližně 42% pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odezvy).

U dospělých 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 kýčání) a skóre nočních symptomů rýmy (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 pediatrických pacientů od 6 do 14 let byl podáván montelukast 5 mg jednou denně, v porovnání s placebem se významně zlepšily respirační funkce (FEV₁ 8,71 % oproti 4,16 % změny výchozích hodnot; AM PEF_R 27,9 l/min oproti 17,8 l/min změna oproti výchozímu stavu) a snížení "podle potřeby" použití β-agonistů (-11,7 % vs. + 8,2 % změna oproti výchozímu stavu).

Signifikantní snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno v 12-týdenní studii u dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33% u montelukastu oproti 32,40% u placeba, doba nutná k návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5% byla 44,22 minut u montelukastu oproti 60,64 minutám u placeba). Tento účinek se neměnil během celých 12 týdnů trvání studie. Redukce EIB byla rovněž prokázána v krátkodobé studii u dětských pacientů (maximální pokles FEV₁ 18,27% u montelukastu oproti 26,11% u placeba, doba nutná k návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5% byla 17,76 minut u montelukastu oproti 27,98 minutám u placeba). V obou studiích byl účinek prokázán na konci dávkovacího intervalu s dávkováním jednou denně.

U astmatických pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem významně zlepšilo kontrolu astmatu v porovnání s placebem (FEV₁ - změna v porovnání s výchozími hodnotami 8,55% u montelukastu oproti -1,74% u placeba a snížení celkové potřeby β -agonistů -27,78% u montelukastu oproti 2,09% u placeba v porovnání s výchozími hodnotami).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. Po podání potahovaných tablet s obsahem 10 mg léčivé látky 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.

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

Distribuce

Montelukast je vázán z více než 99 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem montelukastu se za ustáleného stavu pohybuje v rozsahu od 8 do 11 litrů. Studie na potkaních 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 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 metabolismu montelukastu. K metabolismu dále v malé míře přispívají CYP 3A4 a 2C9. Bylo nicméně prokázáno, že itraconazol, inhibitor CYP 3A4, nevede ke změně farmakokinetických proměnných montelukastu u zdravých pacientů léčených 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků s lidskými jaterními mikrozomy, neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 nebo 2D6. Příspěvek metabolitů k terapeutickému 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 a pacientů s lehkou až středně závažnou jaterní insuficiencí není nutná úprava dávkování. Klinické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. Protože se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, nepředpokládá se u pacientů s poruchou funkce ledvin nutnost úpravy dávky. Údaje o farmakokinetice montelukastu u pacientů se závažnou jaterní insuficiencí (Child-Pugh skóre > 9) nejsou k dispozici.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity u zvířat byly pozorovány menší sérové biochemické změny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů. Tyto změny měly přechodnou povahu. Znamky toxicity u zvířat zahrnovaly zvýšené vylučování slin, gastrointestinální symptomy, řídkou stolicí a iontovou nerovnováhu. Tyto příznaky se objevovaly v dávkách, které vedly k >17násobné expozici v porovnání s klinickým dávkováním. U opic se nežádoucí účinky objevily v dávkách od 150 mg/kg/den (tj. > 232násobné expozici v porovnání s klinickým dávkováním). Ve studiích na zvířatech montelukast neovlivňoval fertilitu nebo reprodukční schopnost při systémové expozici která byla až více než 24násobně vyšší v porovnání s klinickým dávkováním. Mírný pokles hmotnosti mláďat byl pozorován ve studii fertility samic potkanů při dávkách 200 mg/kg/den (tj. > 69násobek klinické systémové expozice). Ve studiích u králíků byl ve srovnání s kontrolní skupinou zvířat pozorován vyšší výskyt neúplné osifikace při systémové expozici, která byla > 24násobkem klinické systémové expozice dosažené při klinickém dávkování. Žádné abnormality u potkanů nebyly pozorovány. Bylo prokázáno, že montelukast prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jednorázovém perorálním podání montelukastu v maximálních testovaných dávkách až 5000 mg/kg (15000 mg/m² u myši a 30000 mg/m² u potkanů) nedošlo u myši a potkanů k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25000násobku doporučené denní dávky pro dospělého člověka (za předpokladu hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Nebyla prokázána fytotoxicita montelukastu u myši ve vztahu k UVA, UVB nebo viditelnému spektru v dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice).

Montelukast neprokázal během *in vitro* a *in vivo* studií na hlodavcích mutagenicitu ani vliv na rozvoj nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrystalická celulóza
Mannitol
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát
Natrium-lauryl-sulfát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:

Polydextróza
Oxid titaničitý (E171)
Hypromelóza
Triacetin

Makrogol 400
Makrogol 8000
Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Hlinitý lak oranžové žluti (E110)

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

Aluminium/Aluminium blistr v kartonové skládačce
Velikost balení: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 nebo 100 potahovaných tablet.

Aluminium/Aluminium perforovaný jednodávkový blistr v kartonové skládačce
Velikost balení: 28x1 potahovaných tablet.

Polypropylenový kontejner na tablety s polyethylenovým uzávěrem a silikagelovým vysoušedlem.
Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 nebo 500 potahovaných tablet.

Polyethylenová (HDPE) lahvička na tablety s polypropylenovým uzávěrem a hliníkovou těsnicí folií obsahující silikagel jako vysoušedlo.
Velikost balení: 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 a 500 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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublín, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/990/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 4. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 1. 2025