

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Castispir 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje sodnou sůl montelukastu odpovídající 10 mg montelukastu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 84,7 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a méně než 1 mmol (23 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Castispir je rovněž indikován k profylaxi astmatu, kde je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Obecná doporučení

Terapeutické účinky přípravku Castispir na parametry zvládání astmatu se objeví během jednoho dne. Přípravek Castispir lze užívat s jídlem nebo nalačno. Pacienty je nutno poučit, aby v užívání přípravku Castispir pokračovali, i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení. Přípravek Castispir nesmí být podáván současně s jinými přípravky obsahujícími stejnou léčivou látku, montelukast.

U starších pacientů, u pacientů s renální nedostatečností ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. O pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Léčba přípravkem Castispir v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu

Přípravek Castispir může být přidán ke stávajícím režimům léčby pacienta.

Inhalační kortikosteroidy

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

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Castispir 10 mg potahované tablety dětem ve věku do 15 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Castispir 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 nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci po ruce. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze perorální kortikosteroidy při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky, včetně montelukastu, objevit systémová eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými se syndromem Churga-Straussové, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy byly někdy spojeny se snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. 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 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.

Tento léčivý přípravek obsahuje laktosu a sodík.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné potahované 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 %. Jelikož je montelukast metabolizován CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je, zejména u dětí, potřebná opatrnost při jeho podávání spolu s induktory CYP3A4, 2C8 a 2C9, jako jsou fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

In vitro studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací substrát reprezentující léčiva, která jsou převážně metabolizovaná CYP 2C8) však prokázala, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje. 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 do menší míry také 2C9 a 3A4. Údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) prokázaly, že gemfibrozil zvyšoval systémovou expozici montelukastu 4,4 krát. Při současném podávání s gemfibrozilem nebo s jinými silnými inhibitory CYP 2C8 není rutinní úprava dávkování montelukastu potřebná, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky, pokud jde o vliv na graviditu nebo 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 porovnávání skupiny.

Přípravek Castispir lze v těhotenství užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně 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 Castispir mohou kojící matky užívat, pouze pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

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 závrat.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

- 10mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých a dospívajících astmatických pacientech ve věku 15 let a starších.
- 10mg potahované tablety na přibližně 400 dospělých a dospívajících astmatických pacientech se sezónní alergickou rýmou ve věku 15 let a starších.
- 5mg žvýkáci tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let.
- 4mg žvýkáci tablety na 851 pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let.
- 4mg granule na 175 pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 2 roky.

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

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

Následující nežádoucí účinky související s léčivem byly u pacientů léčených montelukastem v klinických studiích hlášeny často ($> 1/100$ až $< 1/10$) 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)	Pediatrickí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatrickí pacienti ve věku 2 až 5 let (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)	Pediatrickí 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 tkáň				ekzematózní dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň	

Při dlouhodobé léčbě omezeného počtu pacientů v rámci klinických studií trvajících u dospělých až 2 roky a až 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let se bezpečnostní profil nezměnil. Kumulativně bylo montelukastem léčeno 502 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let po dobu alespoň 3 měsíců, 338 po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Bezpečnostní profil se u těchto pacientů během dlouhodobé léčby rovněž nezměnil. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se při léčbě trvajících až 3 měsíce nezměnil.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce dále podle třídy orgánových systémů a 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
	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, poruchy paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), dysfemie, obsedantně-kompulzivní symptomy	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestzie/hypoestzie, záchvaty křečí	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	Churga-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4), plicní 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 poškození jater)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ^{§§}	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, pruritus	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 ^{§§}	Časté
	astenii/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 prostřednictvím webového formuláře

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

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 během klinických studií byly hlášeny případy akutního předávkování montelukastem. Tyto případy zahrnují hlášení o dospělých a dětech s dávkou 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 pediatrických pacientů. Většina hlášení o předávkování nezahrnovala žádné nežádoucí projevy.

Symptomy předávkování

Nejčastější nežádoucí projevy byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, ospalost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Léčba předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje ohledně léčby 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, například z žírných buněk a eozinofilů. 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 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, vaskulární 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 účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT₁. V klinických studiích montelukast inhibuje bronchokonstrikci navozenou inhalovanými LTD₄ v dávkách pouhých 5 mg. Bronchodilatace byla pozorována do 2 hodin po perorálním podání. Bronchodilatační účinek navozený β -agonistou byl k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem aditivní. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eozinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi za zlepšení klinické kontroly astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně, v porovnání s placebem, vykázal významná zlepšení ranní FEV₁ (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechové rychlosti (PEFR) (změna výchozích hodnot 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významné snížení celkové spotřeby β -agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení pacienty hlášených skóre denních a nočních astmatických symptomů bylo významně lepší než u placeba.

Studie na dospělých prokázaly u montelukastu schopnost adice ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV₁ pro inhalační beklometazon plus montelukast v porovnání s beklometazonem: 5,43 % oproti 1,04 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β -agonisty -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometazonem (200 μ g dvakrát denně s využitím spaceru) prokázal montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie beklometazon poskytoval vyšší průměrný léčebný účinek (% změny výchozích hodnot FEV₁ u montelukastu v porovnání s beklometazonem: 7,49 % oproti 13,3 % v uvedeném pořadí, v porovnání s použitím β -agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometazonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometazonem dosáhlo zlepšení FEV₁ přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

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 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 ucpání nosu, výtok z nosu, kýchání a svědění v nose) a skóre nočních symptomů (střední hodnota ucpání nosu při probuzení, potíží s usínáním a probouzení se v noci). Celkového hodnocení alergické rýmy pacienty a lékaři se v porovnání s placebem významně zlepšilo. Hodnocení antiastmatické účinnosti nebylo primárním cílem této studie.

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 do 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (změna výchozích hodnot FEV₁ 8,71% oproti 4,16%; změna výchozích hodnot dopolední PEFR 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a snižoval používání β -agonistů „dle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba, čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinek byl během 12 týdnů trvání studie setrvalý. Snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo rovněž prokázáno v krátkodobé studii na pediatrických pacientech (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %, čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl

17,76 min oproti 27,98 min). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu jednou denně.

U astmatických pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou současně léčených inhalačními a/nebo perorálními kortikosteroidy vedla léčba montelukastem v porovnání s placebem k významnému zlepšení zvládnutí astmatu (změna výchozích hodnot FEV₁ 8,55 % oproti -1,74 % a pokles z výchozích hodnot celkového používání β -agonistů -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10mg potahovaných tablet se u dospělých nalačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne 3 hodiny (T_{max}) po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou běžným jídlem ovlivněny. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických studiích, kde 10mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

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

Distribuce

Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech provedené s radioaktivně značeným montelukastem ukazují na minimální prostup hematoencefalickou bariérou. Navíc byly koncentrace radioaktivně značeného materiálu 24 hodin po podání dávky ve všech ostatních tkáních minimální.

Biotransformace

Montelukast je rozsáhle metabolizován. Ve studiích s terapeutickými dávkami jsou u dospělých a dětí v rovnovážném stavu plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu nedetekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem v metabolismu montelukastu. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itakonazolu, 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 nebo 2D6. Příspěvek metabolitů k léčebnému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace

Plazmatická clearance montelukastu dosahuje u zdravých dospělých v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce radioaktivně značeného montelukastu se 86 % radioaktivity zjistilo v 5denním sběru stolice, přičemž v moči bylo zjištěno < 0,2 %. Ve spojení s odhadem perorální biologické dostupnosti montelukastu to ukazuje na skutečnost, že montelukast a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně žlučí.

Individuální rozdíly u pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně těžkou nedostatečností jater není úprava dávky potřebná. Studie na pacientech s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. V důsledku skutečnosti, že montelukast a jeho metabolity jsou eliminovány žlučí, se u pacientů s poruchou funkce ledvin potřeba úpravy dávky nepředpokládá. O farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (Child-Pughovo skóre > 9).

Při vysokých dávkách montelukastu (20- až 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 ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů, 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 24krát neovlivňoval fertilitu ani reprodukční schopnosti. Ve studii samičí plodnosti 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 pozorovanou při klinické dávce pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentální bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši, respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaheno ke 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

Čištěná hyprolosa

Mikrokrystalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Magnesium-stearát

Potah tablety

Polyvinylalkohol

Oxid titaničitý (E 171)

Makrogol 400

Talek

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikosti balení:

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz s.r.o., Piktova 1737/1a, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Reg. č.: 14/045/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 27. 1. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 22. 12. 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 12. 2025