

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Medreg 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 10 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 101,36 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetlo žltohnedé (béžové), filmom obalené tablety tvaru zaobleného štvorca, ktoré majú vyrazené I na jednej strane a 114 na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast Medreg 10 mg je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná liečba u pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistentnou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie krátkodobo účinkujúcich β -agonistov „podľa potreby“ nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy. U tých astmatických pacientov, u ktorých je montelukast indikovaný na liečbu astmy, môže montelukast poskytovať symptomatickú úľavu pri sezónnej alergickej rinitíde.

Montelukast Medreg 10 mg je tiež indikovaný v profylaxii astmy, ktorej prevládajúcim prejavom je námahová bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších s astmou alebo s astmou a sezónou alergickou rinitídou je jedna 10 mg tableta denne, ktorá sa má užiť večer.

Všeobecné odporúčania

Terapeutický účinok montelukastu na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní montelukastu, aj keď je ich astma kontrovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia. Tento liek sa nemá užívať súčasne s inými liekmi, ktoré obsahujú rovnakú účinnú látku, montelukast.

U starších pacientov alebo u pacientov s insuficienciou obličiek alebo miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

Terapia montelukastom vo vzťahu k inej liečbe astmy

Montelukast sa môže pridať k existujúcemu liečebnému režimu pacienta.

Inhalačné kortikosteroidy: Terapia montelukastom môže byť použitá ako prídavná liečba u tých pacientov, u ktorých podávanie inhalačných kortikosteroidov a krátkodobo účinkujúcich β -agonistov „podľa potreby“ nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy. Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Nepodávajte montelukast 10 mg filmom obalené tablety deťom a dospelým vo veku menej ako 15 rokov. Bezpečnosť a účinnosť montelukastu 10 mg vo filmom obalených tabletách u detí a dospelých vo veku menej ako 15 rokov neboli doteraz stanovené. Pre deti a dospelých vo veku menej ako 15 rokov sú k dispozícii iné sily/liekové formy. Pre deti vo veku 2 až 5 rokov sú k dispozícii 4 miligramové žuvacie tablety. Pre deti a dospelých vo veku 6 až 14 rokov sú k dispozícii 5 miligramové žuvacie tablety. Granulát 4 mg je k dispozícii pre deti od 6 mesiacov do veku 5 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie. Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov, a aby na tento účel pri sebe mali k dispozícii svoju zvyčajnú vhodnú záchrannú liečbu. Ak dôjde k akútnemu záchvatu, má sa použiť krátkodobo účinkujúci inhalačný β -agonista. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií krátkodobo účinkujúceho β -agonistu než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojím lekárom.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré by preukazovali, že pri súbežnom užívaní s montelukastom je možné znížiť dávky perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami vrátane montelukastu vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy sprevádzaná klinickými príznakmi vaskulitídy zhodujúcimi sa s Churgov-Straussovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou liečbou. Tieto prípady boli niekedy spojené so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej liečby. Aj napriek tomu, že kauzálny vzťah s antagonizmom leukotriénových receptorov nebol stanovený, majú lekári venovať pozornosť eozinofilii, vaskulitickej vyrážke, zhoršeniu pľúcnych príznakov, srdcovým komplikáciami a/alebo neuropatii vyskytujúcej sa u svojich pacientov. Pacienti, u ktorých dôjde k vzniku týchto príznakov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné postupy.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidových protizápalových liečiv u pacientov s astmou citlivých na kyselinu acetylsalicylovú.

U všetkých vekových skupín užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychiatrické udalosti, ako sú zmeny správania, depresia a samovražedné chovanie (pozri časť 4.8). Tieto príznaky môžu byť závažné a môžu pokračovať, ak sa liečba nevyšadí. Preto sa má liečba montelukastom ukončiť, ak sa počas liečby objavia neuropsychiatrické príznaky. Poučte pacientov a/alebo ich ošetrojúce osoby, aby boli ostražití v súvislosti s neuropsychiatrickými príhodami a aby v prípade výskytu týchto zmien v správaní upozornili lekára.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast sa môže podávať spolu s inými liekmi rutinne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V skúšaníach liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretisterón 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa zmenšila približne o 40% u osôb, ktorým sa súbežne podával fenobarbital. Vzhľadom na to, že sa montelukast metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, 2C8 a 2C9, pri podávaní montelukastu súbežne s induktorami CYP 3A4, 2C8 a 2C9, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín je najmä u detí potrebná opatrnosť.

Skúšania *in vitro* preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Údaje z klinických skúšaní liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (testovací substrát reprezentujúci liečiva primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) však preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liečiv metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

Skúšania *in vitro* preukázali, že montelukast je substrát pre CYP 2C8, a v menej významnej miere aj pre 2C9 a 3A4. V klinickom skúšaní liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 aj 2C9) zvýšil gemfibrozil systémovú expozíciu montelukastu 4,4-násobne. Nevyžaduje sa rutinná úprava dávkovania montelukastu pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom alebo ďalšími silnými inhibítormi CYP 2C8, ale lekár si musí byť vedomý možnosti nárastu nežiaducich reakcií.

Na základe údajov *in vitro* sa nepredpokladajú klinicky významné liekové interakcie so slabšími inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprim). Súbežné podávanie montelukastu s itraconazolom, silným inhibítorom CYP 3A4, nevedlo k významnému zvýšeniu systémovej expozície montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu alebo na embryonálny/fetálny vývin.

Obmedzené údaje z dostupných tehotenských databáz nepoukazujú na kauzálnu súvislosť medzi montelukastom a malformáciami (t.j. defektmi končatín), ktoré boli zriedkavo hlásené celosvetovo po uvedení lieku na trh. Montelukast sa môže užívať počas gravidity, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa montelukast vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Dojčiace matky môžu užívať montelukast, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Montelukast nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Jednotlivci však hlásili ospalosť alebo závraty.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol v klinických skúšaní hodnotený nasledovne:

- 10 miligramové filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospelých pacientov s astmou vo veku 15 rokov a starších.
- 10 miligramové filmom obalené tablety u približne 400 dospelých a dospelých pacientov s astmou a so sezónnou alergickou rinitídou vo veku 15 rokov a starších.
- 5 miligramové žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov s astmou vo veku 6 až 14 rokov.

Nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom boli v klinických skúšaní na pacientoch s astmou liečených montelukastom hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s väčšou incidenciou ako u pacientov, ktorí užívali placebo:

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelujúci pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové skúšania; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedno 8-týždňové skúšanie; n=201) (dve 56-týždňové skúšania; n=615)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	

Pri dlhodobej liečbe až do dvoch rokov v klinických skúšaní s obmedzeným množstvom pacientov sa u dospelých pacientov a až do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov bezpečnostný profil nezmenil.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a špecifického názvu nežiaducej reakcie. Kategórie frekvencie boli určené na základe príslušných klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie*
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest †	veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	zvýšený sklon ku krvácaniu	zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie	menej časté
	eozinofilná infiltrácia pečene	veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	nezvyčajné sny zahŕňajúce nočné mory,	menej časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie*
	insomnia, somnambulizmus, úzkosť, agitácia zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor [§])	
	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, nervové tiky	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), dysfémia, obsedantno-kompulzívne syndrómy	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závraty, ospalivosť, parestézia/hypestézia, záchvat	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	menej časté
	Churgov-Strausovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	pulmonálna eozinofília	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka [†] , nauzea [†] , vracanie [†]	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a kombinovaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka [‡]	časté
	podliatina, urtikária, pruritus	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	nodózný erytém, multiformný erytém	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	enuréza u detí	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia [‡]	časté
	asténia/únava, celkový pocit choroby, edém	menej časté
<p>*Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa výskytu hláseného v databáze klinických skúšaní: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).</p> <p>[†]Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.</p> <p>[‡]Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.</p> <p>[§] Kategória frekvencie: zriedkavé</p>		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V dlhodobých skúšaní sa montelukast podával dospelým pacientom s astmou v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých skúšaní až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich reakcií.

Po uvedení lieku na trh a v klinických skúšaní s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne 61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne nálezy sa zhodovali s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. Vo väčšine hlásených prípadov predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám.

Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Manažment predávkovania

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom. Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: lieky na obštrukčné ochorenia dýchacích ciest, antagonisti leukotriénových receptorov
ATC kód: R03DC03

Mechanizmus účinku

Cysteinylleukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinylleukotriénové receptory (CysLT). CysLT receptor typu-1 (CysLT₁) sa nachádza v dýchacích cestách človeka (vrátane hladkých svalových buniek a makrofágov dýchacích ciest) a na ďalších prozápalových bunkách (vrátane eozinofilov a niektorých myeloidných kmeňových buniek). CysLT majú vzťah k patofyziológii astmy a alergickej rinitídy. Pri astme, zahŕňajú leukotriénmi sprostredkované účinky, celý rad účinkov na dýchacie cesty vrátane bronchokonstrikcie, sekrécie hlienu, ovplyvnenia cievnej permeability a mobilizácie eozinofilov. Pri alergickej rinitíde sa CysLT uvoľňujú z nazálnej sliznice po expozícii alergénu počas včasnej aj neskorej fázy reakcie a sú spojené s príznakmi alergickej rinitídy. Zistilo sa, že intranazálny imunologický test s CysLT zvyšuje rezistenciu nazálnej časti dýchacích ciest a príznaky nazálnej obštrukcie.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne účinné liečivo, ktoré sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických skúšaní montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD₄ už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k bronchodilatacii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala skorú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnom skúšaní liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte) a v periférnej krvi a zároveň zlepšil klinickú kontrolu astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V skúšaní u dospelých preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV₁ (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4% vs. 2,7%), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania β-agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1% vs. -4,6%). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných príznakov astmy bolo významne väčšie ako pri placebe.

Skúšania u dospelých preukázali schopnosť montelukastu prispieť ku klinickému účinku inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV₁ v % oproti východiskovej hodnote pre inhalačný beklometazón plus montelukast oproti beklometazónu: 5,43% oproti 1,04%; použitie β-agonistu: -8,70% oproti 2,64%). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 μg dvakrát denne s nadstavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňového skúšania mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote pre montelukast oproti beklometazónu: 7,49% oproti 13,3%; použitie β-agonistu: -28,28% oproti -43,89%). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobné klinické odpovede (napr. 50% pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV₁ o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu, zatiaľ čo približne 42% pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

Účinnosť montelukastu pri symptomatickej liečbe sezónnej alergickej rinitídy bola hodnotená prostredníctvom klinického skúšania s dospelými a dospelými astmatickými pacientmi vo veku od 15 rokov súčasne so sezónnou alergickou rinitídou. V tomto skúšaní sa zistilo, že montelukast podávaný v tabletoch v dávke 10 mg raz denne priniesol štatisticky významné zlepšenie skóre denných symptómov rinitídy v porovnaní s placebom. Skóre denných symptómov rinitídy predstavuje priemer skóre denných nazálnych symptómov (znamená: upchatý nos, výtok z nosa, kýchanie, svrbenie v nose) a skóre nočných nazálnych symptómov (znamená: upchatý nos po prebudení, ťažkosti so zaspávaním, počet nočných prebudení). Celkové zmiernenie alergickej rinitídy hodnotené pacientom i lekárom bolo významne lepšie v porovnaní so skupinou pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Hodnotenie účinnosti liečby na samotnú astmu nebolo hlavným cieľom tohto klinického skúšania.

V 8-týždňovom skúšaní u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,71% vs. 4,16%; zmena dopoludňajšieho PEFR oproti východiskovej hodnote 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) a znížil použitie β-agonistu „podľa potreby“ (zmena oproti východiskovej hodnote -11,7% vs. +8,2%).

Významný pokles bronchokonstrikcie vyvolanej telesnou námahou (EIB) bol preukázaný v 12-týždňovom skúšaní u dospelých (maximálny pokles FEV₁ 22,33% pre montelukast oproti 32,40% pre placebo; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou ± 5 % bol 44,22 min pre montelukast oproti 60,64 min pre placebo). Tento účinok bol konzistentný počas celých 12 týždňov trvania skúšania. Pokles EIB sa preukázal aj v krátkodobom skúšaní u pediatrických pacientov (maximálny pokles FEV₁ 18,27% oproti 26,11%; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou ± 5 % bol 17,76 min pre montelukast oproti 27,98 min pre placebo). V oboch skúšaní sa účinok preukázal na konci dávkovacieho intervalu jedenkrát denne.

U astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú súbežne užívajúcich inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy viedla liečba montelukastom v porovnaní s placebom k významnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,55% vs. -1,74% a pokles celkového použitia β-agonistu oproti východiskovej hodnote -27,78% vs. 2,09%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Montelukast sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Po podaní 10-mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64%. Štandardné jedlo neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max} . Bezpečnosť a účinnosť sa dokázala v klinických skúšaniach, kde sa 10-mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73% a štandardné jedlo ju zníži na 63%.

Distribúcia

Viac než 99% montelukastu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8–11 litrov. Štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu vo všetkých ďalších tkanivách 24 hodín po podaní minimálne.

Biotransformácia

Montelukast sa metabolizuje v značnej miere. V skúšaniach s terapeutickými dávkami boli u dospelých, dospievajúcich a detí plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedetekovateľné.

Cytochróm P450 2C8 je hlavný enzým v metabolizme montelukastu. Okrem toho sa v menšej miere môžu na metabolizme montelukastu zúčastňovať CYP 3A4 a 2C9, hoci sa preukázalo, že itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých jedincov, ktorí dostávali denne 10 mg montelukastu. Na základe výsledkov *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické koncentrácie montelukastu v plazme neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Podiel metabolitov na terapeutickom účinku montelukastu je minimálny.

Eliminácia

Plazmatický klírens montelukastu je u zdravých dospelých priemerne 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa v priebehu 5 dní vylúčilo stolicou 86% rádioaktívne značenej dávky a močom sa vylúčilo < 0,2% rádioaktívne značenej dávky. Spolu s hodnotami perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľučou.

Charakteristiky u pacientov

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov, ani u pacientov s miernou až stredne ťažkou insuficienciou pečene. Skúšania na pacientoch s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľučovými cestami, nepredpokladá sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike montelukastu u pacientov s ťažkou insuficienciou pečene (Childovo-Pughovo skóre >9).

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobkoch odporúčanej dávky u dospelých) sa pozoroval pokles plazmatických koncentrácií teofylínu. Tento účinok sa nepozoroval pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali mierne biochemické zmeny v koncentráciách ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov v sére, ktoré mali prechodný charakter. Medzi prejavy toxicity u zvierat patrilo zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha

iónov. Tieto sa vyskytli v dávkach, ktoré boli >17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. Na opiciach sa nežiaduce účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (>232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke). V štúdiách na zvieratách montelukast neovplyvnil plodnosť ani reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu viac než 24-násobne. V štúdiu samičej plodnosti na potkanoch pri dávkach 200 mg/kg/deň (>69-násobok klinickej systémovej expozície) sa zaznamenal mierny pokles hmotnosti mláďat. V štúdiách na králikoch sa v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii >24-násobku klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke. Na potkanoch sa žiadne abnormality nepozorovali. Zistilo sa, že montelukast prestupuje placentovou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazových perorálnych dávkach sodnej soli montelukastu až do 5 000 mg/kg u myši a potkanov (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanov), čo bola maximálna testovaná dávka, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka je ekvivalentná 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelého človeka (vychádzajúc z hmotnosti dospelého pacienta 50 kg).

Zistilo sa, že montelukast v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne >200-násobok vychádzajúc zo systémovej expozície) nie je u myši fototoxický v UVA, UVB alebo vo viditeľnom svetelnom spektre.

Montelukast nebol u hlodavcov v *in vitro* a *in vivo* testoch ani mutagénny ani tumorogénny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

laktóza, monohydrát
manitol
kroskarmelóza, sodná soľ
hydroxypropylcelulóza
celulóza, mikrokryštalická
stearát horečnatý

Obal tablety:

opadry žltá 20A520007/Instacoat universal yellow A05G13837:
hypromelóza
oxid titaničitý (E 171)
hydroxypropylcelulóza
karnaubský vosk
žltý oxid železitý(E 172)
červený oxid železitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/Al/OPA blister, kartónová škatuľka.

Veľkosť balenia: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 140 a 200 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Medreg s.r.o.
Na Florenci 2116/15
Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0371/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. júla 2016
Dátum predĺženia registrácie: 27. novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023