

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Teva 10 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10,40 mg sodnej soli montelukastu, čo zodpovedá 10 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 122,2 mg laktózy (ako monohydrát laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Béžová, okrúhla filmom obalená tableta s označením "93" na jednej strane a "7426" na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast je indikovaný ako prídavný liek na liečbu astmy u tých pacientov s ľahkou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých krátkodobo pôsobiace β -agonisty používané podľa potreby neposkytujú dostatočnú kontrolu klinických príznakov astmy. U tých pacientov s astmou, u ktorých je montelukast indikovaný na liečbu astmy, môže montelukast zmierniť aj príznaky sezónnej alergickej rinitídy

Montelukast je indikovaný aj na profylaxiu astmy, ktorej prevládajúcim príznakom je bronchokonstrikcia vyvolaná námahou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka u dospelých a dospievajúcich nad 15 rokov s astmou alebo s astmou a súbežne sezónnou alergickou rinitídou je jedna 10 mg tableta denne, ktorá sa užíva večer.

Všeobecné odporúčania

Terapeutický účinok Montelukastu na parametre kontroly astmy sa prejaví v priebehu jedného dňa. Montelukast sa môže užiť s jedlom alebo bez jedla. Pacienti majú byť upozornení, aby pokračovali v užívaní Montelukastu dokonca aj vtedy, keď majú astmu pod kontrolou, rovnako ako počas obdobia zhoršujúcej sa astmy.

Montelukast sa nesmie užiť súbežne s inými liekmi, ktoré obsahujú rovnaké liečivo.

Liečba Montelukastom v súvislosti s inými antiastmatikami

Montelukast možno pridať k existujúcemu liečebnému režimu pacienta.

Inhalačné kortikosteroidy

Liečba montelukastom môže byť použitá ako prídavná terapia pre pacientov, u ktorých iné látky ako napríklad inhalačné kortikosteroidy a krátkodobo pôsobiace β -agonisty používané podľa potreby neposkytujú dostatočnú kontrolu klinických príznakov astmy. Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

U starších pacientov alebo u pacientov s renálnou insuficienciou alebo u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene. Dávka pre mužov a ženy je rovnaká.

Pediatrická populácia

Nedávajte Montelukast Teva 10 mg filmom obalené tablety deťom mladším ako 15 rokov. Bezpečnosť a účinnosť Montelukastu Teva 10 mg filmom obalených tabliet nebola stanovená.

5 mg žuvacie tablety sú určené pre pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov.

4 mg žuvacie tablety sú určené pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov.

4 mg granulát je určený pre pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

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 upozornení, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútneho záchvatu astmy a aby mali pre tento účel vždy okamžite k dispozícii svoj zvyčajný vhodný záchranný (úľavový) liek. V prípade výskytu akútneho záchvatu sa má použiť krátkodobo pôsobiaci inhalačný β -agonista. Pacienti sa majú čo najskôr poradiť s lekárom, ak potrebujú viac inhalácií krátkodobo pôsobiacich β -agonistov ako zvyčajne.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii údaje preukazujúce, že pri súbežnom podávaní montelukastu je možné znížiť dávku perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami, vrátane montelukastu, môže vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy spolu s klinickými znakmi vaskulitídy zhodnými s Churgovým-Strausovej syndrómom, čo je stav, ktorý sa často lieči systémovými kortikosteroidmi. Tieto prípady boli niekedy spojené so znížením dávky perorálnych kortikosteroidov alebo s vysadením perorálnych kortikosteroidov. Hoci kauzálny vzťah s antagonistom leukotriénového receptora nebol stanovený, lekári majú pacientov pozorne sledovať kvôli eozinofílii, vaskulitickému exantému, zhoršujúcim sa pľúcnym príznakom, srdcovým komplikáciami a/alebo neuropatií. Pacienti, u ktorých vzniknú tieto príznaky, majú byť znovu vyšetrení a ich liečebný režim sa má prehodnotiť.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu aspirínu a ostatných nesteroidných protizápalových liečiv u pacientov s astmou citlivých na aspirín.

U všetkých vekových skupín užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti, ako sú zmeny správania, depresia a suicidalita (pozri časť 4.8). Tieto príznaky môžu byť závažné a môžu pokračovať, ak sa liečba nevysadí. Preto sa má liečba montelukastom ukončiť, ak sa počas liečby objavia neuropsychické príznaky.

Poučte pacientov a/alebo ich opatrovateľov, aby boli ostražití v súvislosti s neuropsychickými príhodami a aby v prípade výskytu týchto zmien v správaní upozornili lekára.

Pomocné látky

Laktóza

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

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast sa môže podávať spolu s inými liekmi bežne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významný vplyv na farmakokinetiku nasledujúcich liekov: teofylín, prednizón, prednizolón, perorálne kontraceptíva (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadín, digoxín a warfarín.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu bola znížená o približne 40 % u jedincov, ktorým bol súbežne podávaný fenobarbital. Vzhľadom k tomu, že montelukast je metabolizovaný prostredníctvom CYP 3A4, 2C8 a 2C9 opatrnosť je potrebná, najmä u detí, keď sa montelukast podáva súbežne s induktormi CYP 3A4, 2C8 a 2C9 ako sú fenytoín, fenobarbital a rifampicín.

Štúdie *in vitro* ukázali, že montelukast je silne účinný inhibítor CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií medzi montelukastom a rosiglitazónom (skúšobný substrát reprezentujúci lieky metabolizované predovšetkým prostredníctvom CYP 2C8) preukázali, že montelukast neinhibuje *in vivo* CYP 2C8. Preto sa neočakáva, že montelukast výrazne zmení metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je substrátom CYP 2C8 a v menej signifikantnom rozsahu 2C9 a 3A4. V klinických liekových interakčných štúdiách zahrňujúcich montelukast a gemfibrozil (inhibítor oboch CYP 2C8 a 2C9) gemfibrozil zvyšuje systémovú expozíciu montelukastu 4,4 krát. Nevyžaduje sa rutinná úprava dávky montelukastu počas súbežného užívania s gemfibrozilom alebo inými silnými inhibítormi CYP 2C8, ale lekári si majú byť vedomí možnosti zvýšenia nežiaducich reakcií.

Na základe *in vitro* údajov, klinická dôležitosť liekových interakcií s menej účinnými inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimethoprimom) sa nepredpokladá. Súbežné podávanie montelukastu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP 3A4 viedlo k nevýznamnému zvýšeniu systémovej expozície montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na graviditu alebo embryonálny/fetálny vývoj.

Dostupné údaje z publikovaných prospektívnych a retrospektívnych kohortných štúdií s použitím montelukastu u gravidných žien, vyhodnocujúcich závažné vrodené chyby, nepreukázali riziko súvisiace s liečivom. Dostupné štúdie vykazujú metodologické obmedzenia, vrátane malej veľkosti vzorky, v niektorých prípadoch retrospektívneho zberu údajov a nekonzistentných komparátorových skupín.

Montelukast Teva sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali, že montelukast sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Montelukast Teva sa môže užívať počas dojčenia iba v nevyhnutných prípadoch.

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 závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách nasledovným spôsobom:

- 10 mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospelievajúcich pacientov s astmou vo veku 15 rokov a starších
- 10 mg filmom obalené tablety u približne 400 dospelých a dospelievajúcich pacientov a mladistvých s astmou a sezónnou alergickou rinitídou vo veku 15 a viac rokov
- 5 mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov s astmou vo veku od 6 do 14 rokov
- 4 mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov a
- 4 mg granulát u 175 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách u pacientov s intermitentnou astmou nasledovným spôsobom:

- 4 mg granulát a žuvacie tablety u 1038 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov do 5 rokov

V klinických štúdiách boli nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom hlásené u pacientov liečených montelukastom často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s väčším výskytom ako u pacientov liečených placebom:

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelievajúci vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 do 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti vo veku od 2 do 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov (jedna 6-týždňová štúdia; n=175)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy		hyperkinézia
Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína				astma
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				ekzematózna dermatitída, vyrážka
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			smäd	

V klinických štúdiách u obmedzeného počtu pacientov sa počas dlhodobej liečby, trvajúcej až 2 roky u dospelých a do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov, bezpečnostný profil nezmenil.

Celkovo bolo 502 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov liečených montelukastom počas aspoň 3 mesiacov, 338 počas 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov počas 12 mesiacov alebo dlhšie. Počas dlhodobej liečby sa bezpečnostný profil u týchto pacientov nezmenil. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov sa nezmenil pri liečbe až do 3 mesiacov.

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.

Frekvencia nežiaducich udalostí je zoradená nasledovne: 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 ($< 1/10\ 000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu [†]	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
	hepatálna eozinofilná infiltrácia	veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnie, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor [§])	menej časté
	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, tik	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, epileptický záchvat	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	menej časté
	Churgov-Straussovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4), 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	veľmi zriedkavé

	cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka [†]	časté
	podliatina, urtikária, pruritus	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	nodóznny 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, celková nevoľnosť, edém	menej časté
[†] Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.		
[‡] Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.		
[§] Kategória frekvencie: zriedkavé		

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 na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách zameraných na liečbu chronickej astmy bol montelukast podávaný dospelým pacientom v dávkach do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách v dávkach do 900 mg/deň počas približne jedného týždňa, pričom tieto dávky nespôsobili klinicky významné nežiaduce účinky.

Prípady akútneho predávkovania sa vyskytli po uvedení lieku na trh a v klinických štúdiách s montelukastom. Zahŕňajú prípady u dospelých a detí s požitím až 1 000 mg dávky (približne 61 mg/kg u 42-mesačného dieťaťa). Zistené klinické a laboratórne nálezy zodpovedali bezpečnostnému profilu u dospelých a pediatrických pacientov.

Príznaky predávkovania

Vo väčšine prípadov predávkovania sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky zodpovedali bezpečnostnému profilu montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Liečba predávkovania

Nie sú k dispozícii špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom. Nie je známe, či sa montelukast dá z organizmu odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiašmatiká, antagonisty leukotriénových receptorov, ATC kód: R03D C03

Mechanizmus účinku

Cysteinylové leukotriény (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sú silné účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane žírnych buniek a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinyl-leukotriénové receptory (CysLT).

The CysLT typ-1 (CysLT1) receptor sa nachádza v ľudských dýchacích cestách (vrátane hladkých svalových buniek dýchacích ciest a makrofágov v dýchacích cestách) a iných prozápalových bunkách (vrátane eozinofilov a určitých myeloidných kmeňových bunkách). Cysteinyl-leukotriénové receptory (CysLT) korelovali s patofyziológiou astmy a alergickej rinitídy. Pri astme, leukotriénom sprostredkované účinky zahŕňali bronchokonstrikciiu, sekréciu hlienu, cievnu permeabilitu a množenie eozinofilov. Pri alergickej rinitíde sa cysteinyl-leukotriénové receptory (CysLT) uvoľňujú z nosovej sliznice po expozícii alergénom počas skorej a neskoršej fázy reakcie a sú spojené s príznakmi alergickej rinitídy. Bolo preukázané, že prítomnosť CysLTs intranazálne zvyšuje rezistenciu dýchacích ciest a príznaky nazálnej obštrukcie.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne účinná látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT1 receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciiu navodenú inhaláciou LTD_4 už pri 5 mg dávkach. Bronchodilatácia bola zjavná do dvoch hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β -agonistom bol aditívny k účinku spôsobenému montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala včasnú aj neskorú fázu bronchokonstrikciiu po stimulácii antigénom. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii viedla liečba montelukastom k významnému zníženiu počtu eozinofilov v dýchacích cestách (meraných v spúte) a v periférnej krvi a zároveň zlepšila kontrolu klinických príznakov astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách u dospelých sa preukázalo, že montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne oproti placebo významne zlepšil hodnotu ráno meraného objemu úsilného výdychu za prvú sekundu (FEV_1) (zmena v porovnaní s východiskovým stavom 10,4 % oproti 2,7 %), hodnotu maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena v porovnaní s východiskovým stavom 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významne znížil celkové užívanie β -agonistu (zmena v porovnaní s východiskovým stavom -26,1 % oproti -4,6 %). Pacientmi hlásené zlepšenie skóre denných a nočných príznakov astmy bolo významne lepšie ako u placebo.

Štúdie u dospelých preukázali schopnosť montelukastu pôsobiť aditívne na klinický účinok inhalačného kortikosteroidu (pri používaní inhalačného beklometazónu a montelukastu oproti beklometazónu bola % zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV_1 : 5,43 % oproti 1,04 %; v užívaní β -agonistov: -8,70 % oproti 2,64 %). Po podaní montelukastu sa v porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 μ g dvakrát denne za použitia inhalačného nadstavca) preukázal rýchlejší nástup počiatočnej odpovede na liečbu, aj keď v priebehu 12-týždňovej štúdie dosiahol beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (pri používaní montelukastu oproti beklometazónu bola % zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV_1 : 7,49 % oproti 13,3 %; v užívaní β -agonistov: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobnú klinickú odpoveď (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo približne 11 % alebo väčšie zlepšenie hodnoty FEV_1 oproti východiskovému stavu, pričom približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

Bola uskutočnená klinická štúdia k hodnoteniu montelukastu pri systematickej liečbe sezónnej alergickej rinitídy u dospelých a dospievajúcich pacientov s astmou starších ako 15 rokov, ktorí trpeli súbežne sezónnou alergickou rinitídou. V tejto štúdii boli podávané 10 mg tablety montelukastu jedenkrát denne a preukázali štatisticky významné zlepšenie skóre príznakov dennej rinitídy v porovnaní s placebom. Skóre denných príznakov rinitídy je priemer skóre denných nazálnych príznakov (priemer nazálnej kongescie, rinorey, kýchania a svrbenia nosa) a skóre nočných

príznakov (priemer nazálnej kongescie po prebudení, ťažkosti so zaspávaním a skóre nočného prebúdzania). Celkové hodnotenia alergickej rinitídy pacientami a lekármi bolo významne zlepšené v porovnaní s placebom. Hodnotenie účinnosti astmy nebolo primárnym cieľom tejto štúdie.

V 8-týždňovej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne oproti placebo významne zlepšil respiračné funkcie (zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁: 8,71 % oproti 4,16 %; v hodnote ranného PEF: 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a znížil užívanie β-agonistov používaných podľa potreby (zmena v porovnaní s východiskovým stavom -11,7% oproti +8,2%).

Významné zníženie výskytu bronchokonstrikcie vyvolanej námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bolo preukázané v 12-týždňovej štúdiu u dospelých (maximálny pokles hodnoty FEV₁ bol 22,33 % pri montelukaste oproti 32,40 % pri placebe; čas do návratu FEV₁ na hodnotu pred námahou s 5 % odchýlkou bol 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinok pretrvával počas celej 12-týždňovej doby štúdie. Zníženie výskytu EIB bolo preukázané aj v krátkodobej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov (maximálny pokles hodnoty FEV₁ bol 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu FEV₁ na hodnotu pred námahou s 5 % odchýlkou bol 17,76 min oproti 27,98 min). Obe štúdie preukázali na konci, že pri dávke podávanej jedenkrát denne pretrvával účinok aj na konci dávkovacieho intervalu.

U pacientov s astmou kyselinou acetylsalicylovou súbežne liečených inhalačnými a/alebo perorálnymi kortikosteroidmi viedla liečba montelukastom oproti placebo k významnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁ bola 8,55 % oproti -1,74 % a zmena v porovnaní s východiskovým stavom v znížení celkovej spotreby β-agonistov bola -27,78 % oproti 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 do troch hodín (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Perorálna biologická dostupnosť a C_{max} nie sú ovplyvnené obvyklým jedlom. Bezpečnosť a účinnosť boli preukázané v klinických štúdiách, v ktorých bola 10 mg filmom obalená tableta podávaná bez ohľadu na čas požitia jedla.

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne do dvoch hodín. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a obvyklé jedlo ju zníži na 63 %.

Distribúcia

Väzba montelukastu na plazmatické bielkoviny je viac ako 99%. Rovnovážny distribučný objem montelukastu je v priemere 8-11 litrov. Štúdie na potkanoch, ktorým bol podávaný rádioaktívne značený montelukast, svedčia o minimálnom prechode montelukastu hematoencefalickou bariérou. Koncentrácie rádioaktívne značenej látky boli okrem toho po 24 hodinách po podaní dávky vo všetkých ostatných tkanivách minimálne.

Biotransformácia

Montelukast sa intenzívne metabolizuje. V štúdiách u dospelých a detí, ktorým bola podávaná terapeutická dávka, neboli plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave detegovateľné.

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 itraconazol, inhibitor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých osôb, ktoré dostávali denne 10 mg montelukastu. Na základe výsledkov štúdií *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické plazmatické koncentrácie montelukastu neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 alebo 2D6. Metabolity sa na terapeutickom účinku podieľajú iba v minimálnej miere.

Eliminácia

Plazmatický klírens montelukastu u zdravých dospelých je v priemere 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa 86 % rádioaktivity zistilo v 5-dňovom zbere stolice a < 0,2 % sa zistilo v moči. Tieto zistenia spolu s odhadovanou perorálnou biologickou dostupnosťou montelukastu svedčia o tom, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľučou.

Charakteristické vlastnosti u pacientov

U starších pacientov, pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná úprava dávky. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Vzhľadom k tomu, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľučou, neočakáva sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o farmakokinetickej dostupnosti montelukastu u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Child-Pughové skóre > 9).

Pri podávaní vysokých dávok montelukastu (20- a 60-násobne vyšších ako odporúčaná dávka pre dospelých) bolo pozorované zníženie plazmatickej koncentrácie teofylínu. Tento účinok nebol pozorovaný pri podávaní odporúčanej dávky 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách boli pozorované prechodné, mierne zmeny biochemických ukazovateľov v sére zahŕňajúce hladiny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov. Prejavy toxicity u zvierat boli: zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha iónov. Tieto prejavy sa vyskytli po podaní dávky, po ktorej sa dosiahla > 17-násobne vyššia systémová expozícia ako po podaní klinickej dávky. U opíc sa nežiaduce účinky vyskytli po dávke 150 mg/kg/deň (> 232-násobok systémovej expozície dosiahnutej po podaní klinickej dávky).

V štúdiách na zvieratách montelukast nemal vplyv na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii viac ako 24-násobne prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu. Mierne zníženie telesnej hmotnosti mláďat bolo zaznamenané v štúdiu fertility na samiciach potkanov, ktorým bola podávaná dávka 200 mg/kg/deň (> 69-násobok klinickej systémovej expozície). V štúdiách na králikoch bol v porovnaní so súbežne liečenými kontrolnými zvieratami pozorovaný vyšší výskyt neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii > 24-násobne vyššej ako klinická systémová expozícia dosiahnutá po podaní klinickej dávky. U potkanov neboli pozorované žiadne abnormality. Zistilo sa, že montelukast prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazovom perorálnom podaní sodnej soli montelukastu myšiam a potkanom v dávkach do 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov), ktoré predstavovali maximálnu skúšanú dávku, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka zodpovedá 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelých pacientov (v prepočte na dospelého pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg).

Preukázalo sa, že montelukast v dávkach do 500 mg/kg/deň (približne > 200-násobok v prepočte na systémovú expozíciu) nemal u myší fototoxický účinok pri použití spektra UVA, UVB alebo viditeľného svetla.

V štúdiách *in vitro* a *in vivo* na hlodavcoch nemal montelukast mutagénny ani tumorogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

laurylsíran sodný

laktóza, monohydrát

hydroxypropylcelulóza

škrob, predželatinovaný (kukuričný)

karboxymetylškrob A, sodná soľ (kukuričný)

stearát horečnatý

Filmová vrstva:
poťahová sústava Opadry 20A23676 žltá
hydroxypropylcelulóza
hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (hliník - hliník):

Tablety Montelukast Teva 10 mg sú dostupné v baleniach po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0153/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla. 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2024