

## 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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**

Precitlivosť 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  $\beta$ -agonista. Pacienti sa majú čo najskôr poradiť s lekárom, ak potrebujú viac inhalácií krátkodobo pôsobiacich  $\beta$ -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 pľúcny 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 dospelých, dospievajúcich a detí užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti (pozri časť 4.8). Pacienti a lekári majú byť v súvislosti s neuropsychickými udalosťami ostražití. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť informovaní, aby upozornili svojho lekára, ak sa tieto zmeny vyskytnú. Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť riziká a prínosy pokračovania v liečbe

Montelukastom Teva 10 mg filmom obalenými tabletami, ak sa takéto udalosti vyskytnú.

### 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 itraconazolom, 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.

#### **Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené po uvedení lieku na trh:**

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).

#### **Infekcie a nákazy**

Veľmi časté: Infekcie horného dýchacieho traktu<sup>1</sup>

#### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

Zriedkavé: zvýšený sklon ku krvácaniu

Veľmi zriedkavé: trombocytopenia

#### **Poruchy imunitného systému**

Menej časté: reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie

Veľmi zriedkavé: infiltrácia pečene eozinofilmi

#### **Psychiatrické poruchy**

Menej časté: abnormálne sny zahrňujúce nočné mory, insomnie, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahrňujúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor<sup>§</sup>)

Zriedkavé: porucha pozornosti, porucha pamäti, tik

Veľmi zriedkavé: halucinácie, dezorientácia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia

#### **Poruchy nervového systému**

Menej časté: závraty, ospalosť, parestézia/hypoestézia, záchvaty kŕčov

#### **Poruchy srdca a srdcovej činnosti**

Zriedkavé: palpitácie

#### **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: epistaxa

Veľmi zriedkavé: Churgov-Strausovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4), pulmonálna eozinofília

#### **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Časté: hnačka<sup>2</sup>, nauzea<sup>2</sup>, vracanie<sup>2</sup>

Menej časté: suchosť v ústach, dyspepsia

#### **Poruchy pečene a žľových ciest**

Časté: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)

Veľmi zriedkavé: hepatitída (vrátane cholestatickej hepatitídy, hepatocelulárnej a rôzne podoby poškodenia pečene)

#### **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Časté: vyrážka<sup>2</sup>

Menej časté: tvorba krvných podliatin, urtikária, pruritus

Zriedkavé: angioedém,

Veľmi zriedkavé: erythema nosodum, erythema multiforme

## **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Menej časté: artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov

## **Poruchy obličiek a močových ciest**

Menej časté: enuréza u detí

## **Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania**

Časté: pyrexia<sup>2</sup>

Menej časté: asténia/únava, malátnosť, edém

<sup>1</sup>Táto nežiaduca skúsenosť bola hlásená veľmi často u pacientov, ktorí užívali montelukast, bola tiež hlásená veľmi často u pacientov, ktorí užívali placebo v klinických skúšaníach

<sup>2</sup> Táto nežiaduca skúsenosť bola hlásená často u pacientov, ktorí užívali montelukast, bola tiež hlásená často u pacientov, ktorí užívali placebo v klinických skúšaníach

§ 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: Antiastmatická, antagonisty leukotriénových receptorov

ATC kód: R03D C03

### Mechanizmus účinku

Cysteinyl-*leukotriény* (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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 neskorej 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<sub>4</sub> už pri 5 mg dávkach. Bronchodilatácia bola zjavná do dvoch hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený  $\beta$ -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 štúdií 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<sub>1</sub>) (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  $\beta$ -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<sub>1</sub>: 5,43 % oproti 1,04 %; v užívaní  $\beta$ -agonistov: -8,70 % oproti 2,64 %). Po podaní montelukastu sa v porovnaní s inhalačným beklometazónom (200  $\mu$ g dvakrát denne za použitia inhalačného nadstavca) preukázal rýchlejší nástup počiatocnej 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<sub>1</sub>: 7,49 % oproti 13,3 %; v užívaní  $\beta$ -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<sub>1</sub> 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 štúdií 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, rhinorey, 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 štúdií 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 FEV<sub>1</sub>: 8,71 % oproti 4,16 %; v hodnote ranného PEFR: 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a znížil užívanie  $\beta$ -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 FEV<sub>1</sub> bol 22,33 % pri montelukaste oproti 32,40 % pri placebe; čas do návratu FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> bol 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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<sub>max</sub>) dosiahne do troch hodín (T<sub>max</sub>). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Perorálna biologická dostupnosť a C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 itrakonazol, 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 žľou.

### 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 žľou, neočakáva sa, že u pacientov s poruchou funkcie

obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o farmakokinetike 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/m<sup>2</sup> u myší a 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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. Uchovávajte 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 REGISTRÁCI**

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**

December 2022