

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Spiromon 10 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 100 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Béžovo sfarbené, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety s priemerom 8,1 mm.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Spiromon je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná liečba tým pacientom s miernou až stredne ťažkou perzistentnou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a ktorým podávanie krátkodobo účinných  $\beta$ -agonistov „podľa potreby“ nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

Spiromon tiež môže poskytnúť symptomatickú úľavu od sezónnej alergickej rinitídy astmatickým pacientom, u ktorých je indikovaný pri astme..

Spiromon je tiež indikovaný na profylaxiu astmy u pacientov, ktorej prevládajúcou zložkou 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 spolu so sezónnou alergickou rinitídou je jedna 10 mg tableta denne, ktorá sa má užiť večer.

Všeobecné odporúčania:

Terapeutický účinok Spiromonu na ukazovatele kontroly astmy sa prejaví v priebehu jedného dňa. Spiromon sa môže užívať s jedlom, alebo bez jedla. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní Spiromonu, aj keď je ich astma kontrolovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia. Spiromon sa nemá užívať súbežne s inými liekmi obsahujúcimi rovnaké liečivo, montelukast.

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

#### Liečba Spiromonom vo vzťahu k inej liečbe astmy

Spiromon sa môže pridať k doterajšiemu liečebnému režimu pacienta.

#### *Inhalačné kortikosteroidy*

Liečba Spiromonom sa môže použiť ako prídavná liečba u pacientov, u ktorých podávanie inhalačných kortikosteroidov spolu s podávaním krátkodobo účinných  $\beta$ -agonistov "podľa potreby" nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy. Spiromon nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

#### *Pediatrická populácia*

Spiromon 10 mg filmom obalené tablety nepodávajú deťom vo veku menej ako 15 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Spiromon 10 mg filmom obalené tablety u detí vo veku menej ako 15 rokov neboli stanovené.

Pre pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sú k dispozícii 5-mg žuvacie tablety.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov sú k dispozícii 4-mg žuvacie tablety.

#### 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 informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby mali pre tieto prípady v dosahu ich zvyčajné vhodné záchranné lieky. Ak dôjde k akútnemu záchvatu, má sa použiť krátkodobo účinný inhalačný  $\beta$ -agonista. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií krátkodobo účinného  $\beta$ -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 Churgovým-Strausovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou liečbou. Tieto prípady sa niekedy spájali so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej liečby. Aj napriek tomu, že kauzálny vzťah s antagonizmom leukotriénových receptorov nebol potvrdený, lekári si u svojich pacientov majú byť vedomí rizika eozinofílie, vaskulitickej vyrážky, zhoršenia pľúcnych príznakov, srdcových komplikácií a/alebo neuropatii. Pacienti, u ktorých dôjde k vzniku týchto symptómov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné režimy.

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

**Vo všetkých vekových skupinách užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti zahŕňajúce zmeny správania, depresiu a samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita) (pozri časť 4.8). Príznaky môžu byť závažné a pokračovať, ak sa liečba nevysadí. Z tohto dôvodu je potrebné ukončenie liečby montelukastom, ak sa počas liečby vyskytnú neuropsychické príznaky. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť informovaní, aby upozornili svojho lekára, ak sa vyskytnú tieto zmeny v správaní.**

#### Pomocné látky

Spiromon obsahuje monohydrát laktózy. 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 možno podávať s inými liekmi bežne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretindrón 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 induktormi CYP 3A4, 2C8 a 2C9, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín je najmä u detí potrebná opatrnosť.

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Avšak údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (skúšobný substrát reprezentujúci lieky primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je substrát pre CYP 2C8, a v menej významnej miere aj pre 2C9 a 3A4. V klinickej štúdií liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 aj 2C9) zvýšil gemfibrozil systémovú expozíciu montelukastu 4,4-násobne. Pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom alebo s inými silnými inhibítormi CYP 2C8 nie je potrebná rutinná úprava dávkovania montelukastu, lekár si však musí byť vedomý možnosti zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií.

Na základe údajov *in vitro* sa neočakávajú klinicky významné liekové interakcie so slabšími inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprimom). 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 škodlivé účinky na graviditu alebo na 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 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 alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

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 alebo obsluhovať stroje. Jednotlivci však hlásili ospalosť alebo závrat.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Montelukast sa v klinických štúdiách hodnotil nasledovne:

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

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

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Dospelí a dospelievajúci pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)</b>	<b>Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)</b>
<b>Poruchy nervového systému</b>	bolesť hlavy	bolesť hlavy
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	bolesť brucha	

Pri dlhodobej liečbe s obmedzeným množstvom pacientov v klinických skúšaní trvajúcich až do 2 rokov u dospelých pacientov a až do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sa bezpečnostný profil nezmenil.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie podľa tried orgánových systémov a špecifických nežiaducich reakcií. Kategórie frekvencií boli odhadnuté na základe príslušných klinických skúšaní.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduce reakcie</b>	<b>Kategória frekvencie*</b>
<b>Infekcie a nákazy</b>	infekcie horných dýchacích ciest <sup>1</sup>	veľmi časté
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>	zvýšený sklon ku krvácaniu	zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>	reakcie precitlivenosti vrátane anafylaxie	menej časté

	hepatálna eozinofilná infiltrácia	veľmi zriedkavé
<b>Psychické poruchy</b>	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnie, námesačnosť, úzkosť, agitovanosť vrátane agresívneho správania alebo nepriateľstva, depresia, psychomotorická hyperaktivita, (vrátane podráždenosti, nepokoja, triašky <sup>2</sup> )	menej časté
	porucha pozornosti, zhoršenie pamäti, tiky	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>	závrat, ospalosť, parestézia/hypoestézia, záchvaty kŕčov	menej časté
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	palpitácie	zriedkavé
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	epistaxa	menej časté
	Churgov-Straussovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4), pľúcna eozinofília	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	hnačka <sup>3</sup> , nauzea <sup>3</sup> , vracanie <sup>3</sup>	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
<b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b>	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	vyrážka <sup>3</sup>	časté
	modriny, žihľavka, svrbenie	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	erythema nodosum, erythema multiforme	veľmi zriedkavé
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy</b>	artralgia, myalgia vrátane svalových	menej časté

<b>a spojivového tkaniva</b>	kŕčov	
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	pomočovanie u detí	menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	pyrexia <sup>3</sup>	časté
	asténia/únava, malátnosť, opuch	menej časté

\*Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa počtu prípadov hlásených v databáze klinických skúšaní: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10000$ ).

<sup>1</sup>Táto nežiaduca reakcia, hlásená u pacientov liečených montelukastom ako veľmi častá, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov, ktorí v klinických skúšaniach dostávali placebo.

<sup>2</sup>Kategória frekvencie: zriedkavé.

<sup>3</sup>Táto nežiaduca reakcia, hlásená v klinických skúšaniach u pacientov liečených montelukastom ako častá, bola tiež hlásená ako častá u pacientov, ktorí v klinických skúšaniach dostávali placebo.

#### 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 dlhodobých štúdiách astmy sa montelukast podával dospelým pacientom v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Po uvedení lieku na trh a v klinických štúdiách s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až do 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 účinky sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu

#### Liečba 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:** antiastmatiká, antagonisty leukotriénových receptorov

**ATC kód:** R03D C03

#### Mechanizmus účinku

Cysteinyl-leukotriény (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinyl-leukotriénové (CysLT) receptory. CysLT receptor typu 1 (CysLT<sub>1</sub>) 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 bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, ovplyvnenie cievnej permeability a mobilizáciu 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 aktívna látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT<sub>1</sub> receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD<sub>4</sub> už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k bronchodilatácii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala ranú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte) a v periférnej krvi a zároveň zlepšila klinickú kontrolu astmy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách u dospelých pacientov preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV<sub>1</sub> (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % vs. 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (peak expiratory flow rate, PEFr) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového používania β-agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1 % vs. -4,6 %). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných astmatických príznakov bolo signifikantne väčšie ako pri placebe.

Štúdie u dospelých preukázali schopnosť montelukastu doplniť klinický účinok inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV<sub>1</sub> 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-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu a zároveň približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

Klinická štúdia bola vykonaná za účelom hodnotenia účinku montelukastu na symptomatickú liečbu sezónnej alergickej rinitídy u dospelých a dospievajúcich astmatických pacientov vo veku 15 rokov a starších, so súbežnou sezónnou alergickou rinitídou. V tejto štúdii, 10-mg tablety montelukastu podávané jedenkrát denne, preukázali štatisticky významné zlepšenie skóre denných príznakov rinitídy, v porovnaní s placebom.

Skóre denných príznakov rinitídy je priemerom skóre denných nazálnych príznakov (priemer upchania nosa, nádchy, kýchania, svrbenia nosa) a skóre nočných príznakov (priemer skóre upchania nosa po prebudení, ťažkosť so zaspávaním a nočného prebúdzania). Celkové hodnotenia alergickej rinitídy pacientmi a lekármi boli v porovnaní s placebom významne zlepšené. Hodnotenie účinnosti pri astme nebolo primárnym cieľom tejto štúdie.

V 8-týždňovej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV<sub>1</sub> 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 (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bol preukázaný v 12-týždňovej štúdiu u dospelých (maximálny pokles FEV<sub>1</sub> 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> 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 štúdie. Pokles EIB sa preukázal aj v krátkodobej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV<sub>1</sub> 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> na východiskovú hodnotu pred námahou ± 5% bol 17,76 min oproti 27,98 min). V oboch štúdiách 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 signifikantnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena FEV<sub>1</sub> oproti východiskovej hodnote 8,55 % vs. -1,74 % a pokles celkového použitia β-agonistov 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<sub>max</sub>) dosiahne za 3 hodiny (T<sub>max</sub>). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná strava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C<sub>max</sub>. Bezpečnosť a účinnosť sa preukázali v klinických štúdiách, kde sa 10-mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5-mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C<sub>max</sub> 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 je extenzívne metabolizovaný. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí boli plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedetegovateľné.

Cytochróm P450 2C8 je hlavným enzýmom metabolizmu montelukastu. Okrem toho sa môžu v menšej miere na metabolizme montelukastu podieľať CYP 3A4 a 2C9, hoci sa preukázalo, že itraconazol, ktorý je inhibítorom CYP 3A4, nemení farmakokinetické premenné montelukastu u zdravých jedincov, ktorí užívali 10 mg montelukastu denne. Na základe *in vitro* výsledkov 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 hepatálnou insuficienciou. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľčovými 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 hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre >9).

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobkoch odporúčanej dávky u dospelých osôb) 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 ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov v sére, ktoré mali prechodný charakter. Medzi znaky 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. U opíc 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 u potkanov 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. U potkanov sa žiadne abnormality nepozorovali. Zistilo sa, že montelukast prestupuje placentovou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazových perorálnych dávkach až do 5 000 mg/kg u myší a potkanov (15 000 mg/m<sup>2</sup> u myší a 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 telesnej 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 myší fototoxický s UVA, UVB alebo viditeľným svetelným spektrom.

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

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
sodná soľ kroskarmelózy  
edetan dvojsodný  
stearát horečnatý

#### Filmotvorná vrstva

hypromelóza  
hydroxypropylcelulóza  
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 podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nylon/Alu/PVC – hliníkové blistre:

Blister : 28, 56, 98 tabliet

HDPE fľaša (s PP uzáverom a vysušovadlom):

28, 56, 98 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva k.s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0348/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 15. júna 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. apríla 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2024