

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Viatris 10 mg  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 10 mg montelukastu, vo forme sodnej soli montelukastu.

#### Pomocná látka so známym účinkom

Jedna tableta obsahuje 0,003 mg oranžovej žlte (E110).  
Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Modrá, okrúhla, bikonvexná filmom obalená tableta so skosenými hranami, s vytlačeným "MO" nad "10" na jednej strane a "M" na druhej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast Viatris je určený na liečbu astmy ako doplnková liečba pacientom s miernou až stredne ťažkou perzistentnou astmou, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie krátkodobo pôsobiacich beta agonistov „podľa potreby“ neposkytuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

U astmatických pacientov, ktorým je Montelukast Viatris indikovaný na liečbu astmy, môže tiež poskytnúť symptomatickú úľavu pri sezónnej alergickej rinitíde.

Montelukast Viatris je tiež určený na profylaxiu astmy v prípade, keď prevládajúcou zložkou je bronchokonstrikcia spôsobená námahou.

Montelukast Viatris 10 mg, filmom obalené tablety, je indikovaný dospelým a dospelievajúcim vo veku 15 rokov a starším.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie u dospelých a dospelievajúcich vo veku 15 rokov a starších s astmou, alebo s astmou a sprievodnou sezónnou alergickou rinitídou, je jedna 10 mg tableta denne podávaná večer.

Montelukast Viatris sa nemá užívať súčasne s inými liekmi, ktoré obsahujú to isté liečivo, montelukast.

*Všeobecné odporúčania:*

Terapeutický účinok montelukastu na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientov je potrebné poučiť, aby pokračovali v užívaní Montelukastu Viatris aj v prípade, že ich astma je pod kontrolou, ako aj v obdobiach zhoršenia astmy.

U starších pacientov alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo s miernym až stredne ťažkým poškodením pečene nie je potrebná úprava dávkovania. O pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú dostupné údaje. Dávkovanie je rovnaké u mužov aj u žien.

*Pediatrická populácia*

Nepodávajte Montelukast Viatris 10 mg filmom obalené tablety deťom mladším ako 15 rokov. Bezpečnosť a účinnosť montelukastu u detí mladších ako 15 rokov neboli stanovené.

Sú dostupné dodatočné liekové formy/sily liečiva montelukastu. Na liečbu pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov sa môžu použiť 4 mg a u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov 5 mg žuvacie tablety. Pre pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov až 5 rokov je k dispozícii 4 mg granulát.

*Liečba Montelukastom Viatris vo vzťahu k inej liečbe astmy:*

Počas liečby Montelukastom Viatris, ktorý je použitý ako doplnková liečba k inhalačným kortikosteroidom, Montelukast Viatris nemá náhle nahradiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Montelukast sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **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**

Upozornenia

Pacientov treba poučiť, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby na tento účel mali pri sebe pripravený svoj zvyčajný vhodný záchranný liek.

V prípade akútneho záchvatu sa má použiť krátkodobo pôsobiaci inhalačný beta agonista. Ak pacienti potrebujú viac inhalácií krátkodobo pôsobiacich beta agonistov ako 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 preukázali, že dávky perorálnych kortikosteroidov je možné znížiť pri súčasnom podávaní montelukastu.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami, vrátane montelukastu, vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy s klinickými prejavmi vaskulitídy, ktoré sa zhodujú s Churgovým-Strausovej syndrómom – ochorením, ktoré sa často lieči podávaním systémových kortikosteroidov. Tieto prípady niekedy súviseli so znížením dávkovania alebo s ukončením liečby perorálnymi kortikosteroidmi.

Aj keď príčinná súvislosť s antagonizmom leukotriénových receptorov nebola stanovená, lekári majú venovať pozornosť výskytu eozinofílie, vaskulitickej vyrážky, zhoršeniu pľúcnych príznakov,

srdcovým komplikáciám a/alebo neuropatií u svojich pacientov. Pacientov, u ktorých sa objavia tieto príznaky, je potrebné znovu vyšetriť a prehodnotiť ich liečebný režim.

Liečba montelukastom nemá vplyv na nutnosť vyhnúť sa užívaniu kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidných protizápalových liekov u pacientov s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú.

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, ak sa takéto udalosti vyskytnú.

Montelukast Viatris obsahuje oranžovú žlt' (E110), ktorá môže spôsobiť alergické reakcie. 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 bežne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu žiadne klinicky významné účinky na farmakokinetiku týchto liečiv: teofylín, prednizón, prednizolón, perorálne kontraceptíva (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadín, digoxín a warfarín.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa znížila približne o 40 % u osôb, ktoré súčasne užívali fenobarbital. Keďže montelukast je metabolizovaný prostredníctvom CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je potrebná opatrnosť, predovšetkým u detí, keď sa montelukast podáva súčasne s induktormi CYP 3A4, 2C8 a 2C9, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín.

*In vitro* štúdie preukázali, že montelukast je silný inhibítor CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (testovací substrát zastupujúci liečivá metabolizované hlavne CYP 2C8) však ukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že by montelukast významne menil metabolizmus liečiv, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

*In vitro* štúdie preukázali, že montelukast je substrátom pre CYP 2C8, a v menej významnej miere pre 2C9, a 3A4. V klinickej štúdií liekových interakcií, zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibítor CYP 2C8 a 2C9), gemfibrozil zvýšil systémovú expozíciu montelukastu 4,4-krát. Pri súčasnom podávaní s gemfibrozilom alebo inými silnými inhibítormi CYP 2C8 nie je potrebná úprava zvyčajného dávkovania montelukastu, ale lekár si musí byť vedomý možnosti zvýšenia nežiaducich účinkov.

Na základe *in vitro* údajov sa neočakávajú klinicky významné liekové interakcie s menej silnými inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprim). Súčasné podávanie montelukastu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, nemá za následok žiadne významné zvýšenie systémovej expozície montelukastu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

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

Obmedzené údaje z dostupných databáz gravidity nepoukazujú na príčinnú súvislosť medzi montelukastom a malformáciami (t.j. defektmi končatín), ktoré boli zriedkavo hlásené v rámci celosvetových skúseností po uvedení lieku na trh.

Montelukast Viatrix sa môže používať v gravidite, len ak sa to považuje za jednoznačne nevyhnutné.

#### Dojčenie

Štúdie na potkanoch ukázali, že montelukast sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí.

Montelukast sa môže počas dojčenia užívať len ak sa to považuje za jednoznačne 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 a závrat.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách nasledovne:

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

Nasledujúce nežiaduce reakcie lieku boli hlásené v klinických štúdiách ako časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) u pacientov liečených montelukastom a s výskytom väčším ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo:

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

Pri pokračujúcej liečbe v klinických štúdiách s obmedzeným počtom dospelých pacientov, trvajúcich do 2 rokov a s pediatrickými pacientami vo veku 6 až 14 rokov, trvajúcich do 12 mesiacov, sa bezpečnostný profil nezmenil.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a špecifických nežiaducich reakcií v nasledovnej tabuľke. Kategórie frekvencií boli určené na základe relevantných klinických štúdií.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Častosť*
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest <sup>1</sup>	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	nezvyčajné sny vrátane nočných môt, nespavosť, námesačnosť, úzkosť, rozrušenie vrátane agresívneho alebo nepriateľského správania alebo nepriateľstva, depresia, psychomotorická hyperaktivita (vrátane podráždenosti, nepokoja, trasu <sup>§</sup> )	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/hypoestézia, 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), pľúcna eozinofília	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka <sup>2</sup> , nauzea <sup>2</sup> , vracanie <sup>2</sup>	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka <sup>2</sup>	časté
	modriny, 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 <sup>2</sup>	časté
	asténia/únava, celkový pocit choroby, edém	menej časté

\*Kategória frekvencie: určená pre každú nežiaducu reakciu incidenciou hlásenou v databáze klinických štúdií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>1</sup> Tento nežiaduci účinok, hlásený ako veľmi častý u pacientov, ktorí užívali montelukast, bol tiež hlásený ako veľmi častý u pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali placebo.

<sup>2</sup> Tento nežiaduci účinok, hlásený ako častý u pacientov, ktorí užívali montelukast, bol tiež hlásený

ako častý u pacientov, ktorí v klinických štúdiách dostávali 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 s chronickou astmou bol montelukast podávaný pacientom v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne jeden týždeň bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Po uvedení na trh a v klinických štúdiách s montelukastom boli zaznamenané hlásenia o akútnom predávkovaní. Zahŕňajú hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne 61 mg/kg u 42-mesačného dieťaťa). Pozorované klinické a laboratorné zistenia boli zhodné s profilom bezpečnosti u dospelých a pediatrických pacientov. Vo väčšine hlásení o predávkovaní neboli zaznamenané žiadne nežiaduce účinky.

#### Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky boli zhodné s profilom bezpečnosti montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

#### Liečba predávkovania

O liečbe predávkovania montelukastom nie sú dostupné žiadne špecifické informácie. Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antagonistu leukotriénových receptorov, ATC kód: R03DC03

#### Mechanizmus účinku

Cysteinyl-leukotriény (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> a 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 bronchokonstrikcii, sekréciu hlienu, ovplyvnenie cievnej permeability a mobilizáciu eozinofilov. Pri alergickej rinitíde sa CysLT uvoľňujú z nazálnej sliznice po expozícií alergénu počas včasnej aj neskorej fázy reakcie a sú spojené s príznakmi alergickej rinitídy. Intranazálny imunologický test s CysLT preukázal zvýšenú rezistenciu nazálnej časti dýchacích ciest a príznaky nazálnej obštrukcie.

#### Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a selektivitou na CysLT<sub>1</sub> receptor. V klinických štúdiách montelukast inhibuje bronchokonstrikcii navodenú inhaláciou LTD<sub>4</sub> pri dávkach už od 5 mg. Bronchodilatácia bola pozorovaná v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený beta agonistom bol aditívny k účinku montelukastu. Liečba

montelukastom inhibuje včasnú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie, vyvolanej pôsobením antigénu. Montelukast, v porovnaní s placebom, znížil výskyt eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdií liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (meraných v spúte) a v periférnej krvi, pričom sa zlepšila klinická kontrola astmy.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách s dospelými pacientmi vykázala denná dávka montelukastu 10 mg, v porovnaní s placebom, významné zlepšenie v rannom FEV<sub>1</sub> (zmena 10,4 % vs. 2,7 % v porovnaní s východiskovým stavom), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena 24,5 l/min vs. 3,3 l/min v porovnaní s východiskovým stavom) a významné zníženie celkového použitia beta agonistu (zmena -26,1 % vs. -4,6 % v porovnaní s východiskovým stavom). Pri porovnaní s placebom pacienti hlásili významné zlepšenie v hodnotení denných a nočných príznakov astmy.

Štúdie u dospelých pacientov preukázali schopnosť montelukastu zosilniť klinický účinok inhalačných kortikosteroidov (percentuálna zmena v porovnaní s východiskovým stavom pri inhalačnom beklometazóne s montelukastom vs. beklometazón, pre FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs. 1,04 %; použitie beta agonistu: -8,70 % vs. 2,64 %). Pri porovnaní s inhalačným beklometazónom (podanie 200 µg 2-krát denne so spacerom (nadstavcom)) sa po montelukaste zistila rýchlejšia počiatková odpoveď, hoci počas celého trvania 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (percentuálna zmena v porovnaní s východiskovým stavom pri montelukaste vs. beklometazón, pre FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs. 13,3 %; použitie beta agonistu: -28,28 % vs. -43,89 %). U vysokého percenta pacientov liečených montelukastom, v porovnaní s beklometazónom, sa však dosiahla podobná klinická odpoveď (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV<sub>1</sub> v priemere o 11 % alebo viac v porovnaní s východiskovým stavom pričom pri liečbe montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď približne 42 % pacientov).

Bola vykonaná klinická štúdia na hodnotenie montelukastu pri symptomatickej liečbe sezónnej alergickej rinitídy u dospelých pacientov vo veku 15 rokov a viac s astmou a súčasne sezónnou alergickou rinitídou. V tejto štúdií podávanie 10 mg tabliet montelukastu jedenkrát denne preukázalo štatisticky významné zlepšenie, v porovnaní s placebom, v hodnotení denných príznakov rinitídy. Hodnotenie denných príznakov rinitídy predstavuje priemer hodnotení denných nazálnych príznakov (priemer nazálnej kongescie, rinorey, kýchania a svrbenia nosa) a hodnotení nočných príznakov (priemer nazálnej kongescie po prebudení, ťažkostí so zaspávaním a počet nočných prebudení). Celkové hodnotenia alergickej rinitídy pacientmi a lekármi v porovnaní s placebom sa významne zlepšili. Hodnotenie účinnosti na astmu 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 výrazne zlepšil respiračné funkcie v porovnaní s placebom, (zmena FEV<sub>1</sub> 8,71 % oproti 4,16 % v porovnaní s východiskovým stavom; zmena 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 %).

V 12-týždňovej štúdií u dospelých sa preukázalo významné zníženie námahovej bronchokonstrikcie (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) (maximálny pokles FEV<sub>1</sub> 22,33 % pre montelukast vs. 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> na hodnotu pred námahou  $\pm$ 5 % 44,22 min vs. 60,64 min). Tento účinok bol počas 12-týždňového trvania štúdie konzistentný. Zníženie EIB bolo preukázané aj v krátkodobej štúdií u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV<sub>1</sub> 18,27 % vs. 26,11 %; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> na hodnotu pred námahou  $\pm$ 5 % 17,76 min vs. 27,98 min). V oboch štúdiách bol tento účinok preukázaný na konci dávkovacieho intervalu s dávkovaním jedenkrát denne.

U astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú, ktorí dostávali súčasne inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy, liečba montelukastom významne zlepšila kontrolu astmy

v porovnaní s placebom (zmena FEV<sub>1</sub> 8,55 % vs -1,74 % v porovnaní s východiskovým stavom a zníženie celkového použitia beta agonistu -27,78 % vs. 2,09 % v porovnaní s východiskovým stavom).

## 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 %. Obvyklá potrava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C<sub>max</sub>. Bezpečnosť a účinnosť sa dokázali v klinických štúdiách, kde sa 10 mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na čas 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 ako 99 % montelukastu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8 – 11 litrov. Štúdie u potkanov s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu vo všetkých ostatných tkanivách 24 hodín po podaní minimálne.

### Biotransformácia

Montelukast sa extenzívne metabolizuje. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí sa plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedali detegovať.

Cytochróm P450 2C8 je hlavným enzýmom v metabolizme montelukastu. Navyše CYP 3A4 a 2C9 môže mať menší podiel, aj keď pri itrakonazole, inhibítore CYP 3A4, sa nepreukázala zmena farmakokinetických parametrov montelukastu u zdravých jedincov, ktorí užívali 10 mg montelukastu denne. Na základe *in vitro* výsledkov na mikrozómoch ľudskej pečene, terapeutické plazmatické koncentrácie montelukastu neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 alebo 2D6. Príspevok metabolitov k terapeutickému účinku montelukastu je minimálny.

### Eliminácia

Plazmatický klírens montelukastu je u zdravých dospelých priemerne 45 ml/min. Po perorálnom podaní rádioaktívne značeného montelukastu sa 86 % rádioaktivity vylúčilo v priebehu 5 dní v stolici a < 0,2 % v moči. Spolu s odhadom perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľou.

### *Charakteristiky u pacientov*

U starších pacientov ani u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná úprava dávkovania. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľou, nepredpokladá sa, že by u pacientov s poruchou funkcie obličiek bola potrebná úprava dávky. U pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) nie sú k dispozícii údaje o farmakokinetike montelukastu.

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- až 60-násobok odporúčanej dávky pre dospelých) sa pozorovalo zníženie plazmatickej koncentrácie teofylínu. Tento účinok sa nepozoroval pri odporúčanej dávke 10 mg raz denne.



### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali malé prechodné sérové biochemické zmeny v ALT, glukóze, fosfore a triglyceridoch. Príznakmi toxicity u zvierat bola zvýšená exkrécia slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a iónová nerovnováha. Tieto príznaky sa objavili pri dávkovaní, ktoré predstavovalo > 17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. U opíc sa vedľajšie účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (> 232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinických dávkach). V štúdiách na zvieratách, pri systémovej expozícii presahujúcej klinickú systémovú expozíciu viac ako 24-násobne, montelukast neovplyvnil fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť. Mierne zníženie telesnej hmotnosti mláďat sa pozorovalo v štúdiu samičej fertility u potkanov pri dávke 200 mg/kg/deň (> 69-násobok klinickej systémovej expozície). V štúdiách na králikoch sa pri systémovej expozícii > 24-násobok klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami. U potkanov sa nepozorovali žiadne abnormality. Ukázalo sa, že montelukast prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Pri testovaní maximálnej dávky po jednorazovom perorálnom podaní sodnej soli montelukastu v dávkach až do 5 000 mg/kg u myši a potkanov (15 000 mg/m<sup>2</sup> u myši a 30 000 mg/m<sup>2</sup> u potkanov) nedošlo k žiadnemu uhynutiu. Táto dávka je ekvivalentná 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky u dospelých ľudí (vychádzajúcej z 50 kg telesnej hmotnosti dospelého pacienta).

Potvrdilo sa, že montelukast nie je fototoxický pre myši pri UVA, UVB alebo viditeľnom svetelnom spektre v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne > 200-násobok odvodený od systémovej expozície).

U hlodavcov nemal montelukast mutagénny účinok v testoch *in vitro* a *in vivo* a ani tumorogénny účinok.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro:

mikrokryštalická celulóza  
manitol  
sodná soľ kroskarmelózy  
stearát horečnatý  
laurylsíran sodný  
koloidný oxid kremičitý, bezvodý

Filmový obal:

polydextróza  
oxid titaničitý (E171)  
hypromelóza  
triacetín  
hlinitý lak indigokarmín (E132)  
makrogol 400  
hlinitý lak oranžovej žlte (E110)  
makrogol 8000

### 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/Al blistre v papierovej škatuli obsahujúcej veľkosti balení po 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Al/Al blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v papierovej škatuli obsahujúcej veľkosti balení po 28 x 1 filmom obalených tabliet.

Polypropylénový obal na tablety s polyetylénovým uzáverom a silikagélovým vysúšadlom obsahujúci 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 a 500 filmom obalených tabliet.

Polyetylénová (HDPE) fľaša s polypropylénovým uzáverom s vatovým tampónom, obsahujúci indukčne tesniacu hliníkovú vložku a silikagélové vysúšadlo, obsahujúca 28, 30, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 180 a 500 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

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

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

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

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Írsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0616/10-S

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

Dátum prvej registrácie: 03. septembra 2010  
Dátum predĺženia registrácie: 17. marca 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024