

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelukast Teva 4 mg žvýkácí tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkácí tableta obsahuje montelukastum natricum (4,16 mg), což odpovídá montelukastum 4 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: Jedna žvýkácí tableta obsahuje 0,5 mg aspartamu (E951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta.

4mg žvýkácí tableta: Mramorované růžové zaoblené trojúhelníkové tablety, na jedné straně značené "93", na druhé straně "7424".

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Montelukast je určen k léčbě astmatu jako doplňková léčba pacientů ve věku od 2 do 5 let s lehkým až středně těžkým persistujícím astmatem, kteří jsou nedostatečně kontrolováni inhalačními kortikosteroidy a u nichž krátkodobě působící  $\beta$ -agonisté podání „podle potřeby“ neposkytují dostatečnou klinickou kontrolu nad astmatem.

Montelukast může být též alternativou k léčbě nízkodávkovými inhalačními kortikosteroidy u pacientů ve věku od 2 do 5 let s lehkým persistujícím astmatem, kteří nemají v nedávné anamnéze těžké astmatické záchvaty vyžadující perorální kortikosteroidy, a u nichž bylo prokázáno, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Montelukast je rovněž indikován k profylaxi astmatu pro pacienty od 2 let a starší, pokud je rozhodující složkou bronchokonstrikce indukovaná tělesnou námahou.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Tento léčivý přípravek musí být podáván dětským pacientům pod dozorem dospělé osoby. U dětí, které mají problémy s příjmem žvýkácích tablet, je k dispozici léková forma granulí. Doporučená dávka pro dětské pacienty ve věku od 2 do 5 let je jedna 4mg žvýkácí tableta denně užitá večer. Co se týče užití v souvislosti s příjmem potravy, montelukast je nutno užít 1 hodinu před a nebo 2 hodiny po jídle. V této věkové skupině není nutná úprava dávky.

Přípravek Montelukast Teva 4 mg žvýkácí tablety se nedoporučuje podávat dětským pacientům do 2 let věku.

### *Obecná doporučení:*

Terapeutický efekt montelukastu při léčbě bronchiálního astmatu se projeví během jednoho dne. Pacienty je třeba poučit, že v léčbě montelukastem se pokračuje, i když je astma zvládnuto, stejně jako v období zhoršení astmatu.

### *Montelukast jako alternativa k léčbě nízkodávkovými inhalačními kortikosteroidy u lehkého persistujícího astmatu:*

Montelukast se nedoporučuje jako monoterapie u pacientů se středně těžkým persistujícím astmatem. Užití montelukastu jako léčebné alternativy k nízkodávkovým inhalačním kortikosteroidům u dětí s lehkým persistujícím astmatem je možné zvážit pouze u pacientů, kteří nemají v nedávné anamnéze těžké astmatické záchvaty vyžadující podání perorálních kortikosteroidů a u nichž bylo prokázáno, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.1). Lehké persistující astma je definováno jako astmatické symptomy vyskytující se častěji než jednou týdně, avšak méně často než jednou denně, s nočními symptomy častěji než dvakrát měsíčně, avšak méně často než jednou týdně, s normálními plicními funkcemi mezi epizodami. Pokud do další kontroly nedojde k uspokojivému zvládnutí astmatu (obvykle během jednoho měsíce), je nutné zhodnotit potřebu přídatné nebo odlišné protizánětlivé terapie založené na „step systému“ léčby astmatu. Kontrolu nad astmatem je nutné u pacientů pravidelně vyhodnocovat.

### *Montelukast Teva jako profylaxe astmatu u dětských pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 5 let, u kterých je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce:*

U dětských pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 5 let může být námahou vyvolaná bronchokonstrikce převažujícím projevem persistentního astmatu, což vyžaduje léčbu inhalačními kortikosteroidy. Léčba montelukastem má být vyhodnocena po 2 až 4 týdnech a pokud není dostatečná odpověď na léčbu, má být zvážena přídatná nebo jiná léčba.

### *Léčba montelukastem ve vztahu k jiným antiastmatikům:*

Pokud je montelukast použit jako doplňková léčba k inhalačním kortikosteroidům, nelze náhle nahradit inhalační kortikosteroidy přípravkem Montelukast Teva (viz bod 4.4).

### **Zvláštní skupiny pacientů**

U starších pacientů nebo u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici. Dávka je stejná pro nemocné obou pohlaví.

#### **Pediatrická populace**

Děti a dospívající (do 18 let věku): Montelukast žvýkácí tablety nejsou doporučeny dětem do 2 let věku kvůli nedostatku dat týkajících se bezpečnosti a účinnosti (viz. bod 5.1)

Pro jedince ve věku 15 let a více jsou k dispozici 10mg tablety.

Pro pediatrické pacienty ve věku 6-14 let jsou k dispozici 5 mg žvýkácí tablety.

#### **Způsob podání**

Perorální podání.

Tablety je potřeba před polknutím rozzvýkat.

### **4.3 Kontraindikace**

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv další složku přípravku uvedenou v bodě 6.1.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Diagnosa persistujícího astmatu u velmi malých dětí (6 měsíců-2 roky) musí být stanovena pediatrem nebo pneumologem.

Pacienty je třeba upozornit, aby nikdy neužívali perorální montelukast k léčení akutního astmatického záchvatu a aby měli pro tento případ připravenou obvyklou vhodnou záchrannou léčbu. Pokud se objeví akutní záchvat, měli by použít krátkodobě působící inhalační  $\beta$ -agonisty. Pacienti by měli co nejdříve vyhledat lékaře, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působícího inhalačního  $\beta$ -agonisty než obvykle. Montelukast nesmí náhle nahradit inhalační nebo perorální kortikosteroidy.

Údaje dokazující možnost snížení dávky perorálních kortikosteroidů při současném podání montelukastu nejsou k dispozici.

Ve vzácných případech se u pacientů, jimž jsou podávány antiastmatické přípravky včetně montelukastu, může objevit systémová eosinofilie, někdy též s klinickými příznaky vaskulitidy odpovídající syndromu Churg-Straussové, který je často léčen systémovým podáváním kortikosteroidů. Tyto případy byly někdy spojovány se snížením dávky nebo ukončením léčby perorálními kortikosteroidy. Ačkoli nebyla prokázána příčinná souvislost s antagonismem leukotrienového receptoru, lékaři by si měli být vědomi rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatií u svých pacientů. Pacienty, u nichž se tyto příznaky objeví, je nutno vyšetřit a přehodnotit jejich léčebné režimy.

Léčba montelukastem nemění potřebu zabránit pacientům s aspirin senzitivním astmatem v užívání přípravku s obsahem kyseliny acetylsalicylové a dalších nesteroidních protizánětlivých léčiv.

U dospělých, dospívajících a dětí, kteří užívali montelukast byly hlášeny neuropsychiatrické reakce (viz bod 4.8). Pacienti a lékaři mají dávat pozor na neuropsychiatrické reakce. Pacienti a/nebo ošetřující osoby mají být poučeni, aby v případě výskytu těchto změn informovali lékaře. Pokud se takové případy vyskytnou, lékaři by měli pečlivě zvážit rizika a přínosy pokračování v léčbě montelukastem.

Bezpečnost a účinnost 4 mg žvýkacích tablet nebyla stanovena u dětských pacientů mladších 2 let.

Pomocné látky

##### *Aspartam*

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů hydrolýzy je fenylalanin..

Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií (PKU).

##### *Sodík*

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku ve žvýkací tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast může být užíván s ostatními léčivými přípravky běžně používanými pro prevenci a chronickou léčbu astmatu. Ve studiích lékových interakcí doporučená klinická dávka montelukastu neměla klinicky významný vliv na farmakokinetiku následujících léčivých látek: theofylin, prednison, prednisolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

U jedinců, kteří současně užívali fenobarbital, byla plocha pod časovou křivkou plazmatické koncentrace montelukastu (AUC) zmenšena přibližně o 40 %. Protože montelukast je metabolizován prostřednictvím

CYP3A4, 2C8 a 2C9 je nutná obezřetnost, zvláště u dětí, při současném podávání s induktory CYP3A4, 2C8 a 2C9, jako jsou fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

Studie *in vitro* prokázaly, že montelukast je silným inhibitorem CYP2C8. Avšak výsledky klinických studií lékových interakcí zahrnující montelukast a rosiglitazon (zkušební substrát reprezentující léčivé přípravky primárně metabolizované CYP2C8) ukázaly, že montelukast neinhibuje CYP2C8 *in vivo*. Proto se nepředpokládá, že by montelukast výrazně měnil metabolismus léčivých přípravků metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu).

*In vitro* studie prokázaly, že montelukast je substrátem pro CYP 2C8 a do menší míry také pro 2C9 a 3A4. V klinické studii lékové interakce zahrnující montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 a 2C9), zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastem 4,4krát. Není nutná žádná rutinní úprava dávkování montelukastu při současném podávání gemfibrozilu nebo jiných silných inhibitorů CYP 2C8, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Na základě *in vitro* údajů se neočekávají klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimetoprim). Současné podávání montelukastu s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP 3A4, nevedlo k žádnému významné zvýšení systémové expozice montelukastu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Studie na zvířatech nenaznačují škodlivý účinek na těhotenství nebo na vývoj embrya/plodu.

Dostupné údaje z publikovaných prospektivních a retrospektivních kohortových studií hodnotících vážné vrozené vady neprokázaly riziko jejich vzniku spojené s podáváním montelukastu těhotným ženám. Dostupné studie mají metodologická omezení, včetně malé velikosti zkoumaného vzorku, v některých studiích retrospektivní sběr dat a nekonzistentnost porovnávané skupiny.

V těhotenství může být přípravek Montelukast Teva podáván jen v nezbytně nutných případech.

##### *Kojení*

Studie na potkanech ukázaly, že je montelukast vylučován do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Kojícím matkám může být přípravek Montelukast Teva podáván jen v nezbytně nutných případech.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Montelukast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích u pacientů s persistentním astmatem následujícím způsobem:

- 10 mg potahované tablety přibližně u 4 000 dospělých a dospívajících pacientů ve věku 15 let a starších,
- 5 mg žvýkácké tablety u přibližně 1750 dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let 4mg žvýkácké tablety u 851 dětských pacientů ve věku 2 až 5 let a

- 4 mg granule u 175 dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích u pacientů s intermitentním astmatem následujícím způsobem:

4 mg granule a žvýkáci tablety u 1038 dětských pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let věku

Ve studiích byly u pacientů, kteří užívali montelukast, uváděny často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) a ve větším rozsahu než u pacientů užívajících placebo, následující nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním léku:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n = 795)	Dětsí pacienti ve věku od 6 do 14 let (jedna 8týdenní studie; n = 201) (dvě 56týdenní studie; n = 615)	Dětsí pacienti ve věku od 2 do 5 let (jedna 12týdenní studie; n = 461) (jedna 48týdenní studie; n = 278)	Dětsí pacienti ve věku 6 měsíců až 2 roky (jedna 6týdenní studie; n = 175)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy		hyperkineze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				astma
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň				ekzémová dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň	

Profil bezpečnosti se při dlouhodobé léčbě v klinických studiích u omezeného počtu pacientů po dobu až 2 let u dospělých a po dobu až 12 měsíců u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let neměnil.

Celkově bylo montelukastem léčeno 502 dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let po dobu nejméně 3 měsíců, 338 pacientů po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Ani u této skupiny pacientů se po dlouhodobém podávání bezpečnostní profil neměnil.

Bezpečnostní profil u dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se nezměnil při léčbě do 3 měsíců.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Výskyt nežádoucích účinků je klasifikován následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### **Infekce a infestace:**

Velmi časté: infekce horních cest dýchacích

#### **Poruchy krve a lymfatického systému:**

Vzácné: zvýšená tendence ke krvácení

Velmi vzácné: trombocytopenie

#### **Poruchy imunitního systému:**

Méně časté: hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

Velmi vzácné: eozinofilní infiltrace jater

**Psychiatrické poruchy:**

Méně časté: abnormální sny včetně nočních můr, , insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor<sup>§</sup>)

Vzácné: porucha pozornosti, porucha paměti, tik

Velmi vzácné: halucinace, desorientace, sebevražedné myšlenky a chování, obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie

**Poruchy nervového systému:**

Méně časté: závratě, ospalost, parestezie/hypestezie, záchvat.

**Srdeční poruchy:**

Vzácné: palpitace

**Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:**

Méně časté: epistaxe

Velmi vzácné: Churg-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4), pulmonární eozinofilie

**Gastrointestinální poruchy:**

Časté: průjem<sup>2</sup>, nauzea<sup>2</sup>, zvracení<sup>2</sup>

Méně časté: sucho v ústech, dyspepsie

**Poruchy jater a žlučových cest:**

Časté: zvýšená hladina sérových transamináz (ALT, AST)

Velmi vzácné: hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a kombinovaného poškození jater)

**Poruchy kůže a podkožní tkáně:**

Časté: vyrážka<sup>2</sup>

Méně časté: modřiny, kopřivka, pruritus

Vzácné: angioedém

Velmi vzácné: erythema nodosum, erythema multiforme

**Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:**

Méně časté: artralgie, myalgie včetně svalových křečí.

**Poruchy ledvin a močových cest:**

Méně časté: enuréza u dětí

**Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:**

Časté: pyrexie<sup>2</sup>

Méně časté: astenie/únava, malátnost, edém

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek, hlášený jako velmi častý u pacientů, kterým byl podáván montelukast, byl také hlášen jako velmi častý u pacientů, kteří dostávali placebo v klinických studiích.

<sup>2</sup> Tento nežádoucí účinek, hlášený jako velmi častý u pacientů, kterým byl podáván montelukast, byl také hlášen jako častý u pacientů, kteří dostávali placebo v klinických studiích.

§ Kategorie četnosti: vzácné

**Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 4.9 Předávkování

Ve studiích s dospělými pacienty s chronickým astmatem byl montelukast podáván v dávkách až 200 mg/den po dobu 22 týdnů a v krátkodobých studiích až 900 mg/den po dobu asi jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevily zprávy o akutním předávkování montelukastem. Zahrnuty jsou zprávy o dospělých a dětech s dávkou až 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u 42měsíčního dítěte). Klinické a laboratorní nálezy byly ve shodě s bezpečnostním profilem u dospělých a dětských pacientů. Ve většině zaznamenaných případů předávkování nebyly zjištěny žádné nežádoucí účinky.

### Symptomy předávkování

Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, spavost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

### Léčba předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje ohledně léčby předávkování montelukastem. Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

## 5. Farmakologické vlastnosti

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonisté leukotrienových receptorů

ATC kód: R03D C03

### Mechanismus účinku

Cysteinyllové leukotrieny (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory, které se nacházejí v dýchacích cestách člověka a které ovlivňují fungování dýchacích cest, včetně bronchokonstrikce, sekrece hlenu, cévní permeability a zmnožení eosinofilů.

### Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT<sub>1</sub>. V klinických hodnoceních montelukast inhibuje bronchokonstrikci navozenou inhalovanými LTD<sub>4</sub> v dávkách pouhých 5 mg. Bronchodilatace byla pozorována do 2 hodin po perorálním podání.

Bronchodilatační účinek navozený β-agonistou byl k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem aditivní. Léčba montelukastem inhibovala časnou a pozdní fázi bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eosinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu). U dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 do 14 let montelukast, v porovnání s placebem, snižoval počty eosinofilů v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně, v porovnání s placebem, vykázal významná zlepšení ranní FEV<sub>1</sub> (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechové rychlosti (PEFR) (změna výchozích hodnot 24,5 litrů/min oproti 3,3 litrů/min) a významné snížení celkové spotřeby β-agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení pacienty hlášených skór denních a nočních astmatických symptomů bylo významně lepší než u placeba.

Studie na dospělých prokázaly u montelukastu schopnost adice ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> pro inhalační beklometason plus montelukast v porovnání s beklometasonem: 5,43 % oproti 1,04 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β-agonisty: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometasonem (200 µg dvakrát denně s využitím spaceru) prokázal montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie beklometason poskytoval silnější průměrný léčebný účinek (% změny výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> u montelukastu v porovnání s beklometasonem: 7,49 % oproti 13,3 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β-agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometasonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV<sub>1</sub> přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku od 2 do 5 let zlepšoval montelukast v dávce 4 mg jednou denně, v porovnání s placebem, parametry zvládnutí astmatu bez ohledu na současnou základní antiastmatickou léčbu (inhalační/nebulizované kortikosteroidy nebo inhalační/nebulizovaný dinatrium-kromoglykát).

Šedesát procent pacientů neužívalo žádnou další základní léčbu. Montelukast v porovnání s placebem zlepšoval denní symptomy (zahrnující kašel, sípot, potíže s dechem a omezení aktivity) a noční symptomy. Montelukast, v porovnání s placebem, rovněž snižoval používání β-agonistů „podle potřeby“ a záchranné léčby kortikosteroidy v důsledku zhoršení astmatu. U pacientů léčených montelukastem bylo více dnů bez astmatu než u pacientů léčených placebem. Léčebného účinku se dosáhlo po první dávce.

Ve 12měsíční placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku od 2 do 5 let s mírným astmatem a epizodickými exacerbacemi montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem významně ( $p \leq 0,001$ ) snižoval roční výskyt exacerbací astmatu (1,60 exacerbací oproti 2,34 exacerbací), [exacerbace je definována jako  $\geq 3$  po sobě jdoucí dny s denními symptomy vyžadujícími použití β-agonisty nebo kortikosteroidů (perorálně nebo inhalačně) nebo hospitalizaci kvůli astmatu]. Procento snížení ročního výskytu exacerbací bylo 31,9 % s 95% intervalem spolehlivosti 16,9, 44,1.

V placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 měsíců do 5 let s intermitentním astmatem, ale nikoli s perzistentním astmatem, byla po dobu 12 měsíců podávána léčba montelukastem, buď v režimu 4 mg jednou denně nebo jako série 12denních kúr, z nichž každá byla zahájena při nástupu epizody intermitentních symptomů. Mezi pacienty léčenými montelukastem v dávce 4 mg nebo placebem nebyl pozorován žádný rozdíl v počtu astmatických epizod kulminujících jako astmatický záchvat vyžadující použití zdrojů na zdravotní péči, jako je neplánovaná návštěva lékaře, pohotovosti nebo nemocnice, nebo léčba perorálními, intravenózními nebo intramuskulárními kortikosteroidy.

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 do 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (změna výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> 8,71 % oproti 4,16 %; změna výchozích hodnot dopolední PEFR 27,9 litrů/min oproti 17,8 litrů/min) a snižoval používání β-agonistů „dle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Ve 12měsíční studii porovnávající účinnost montelukastu s inhalačním flutikasonem na zvládnutí astmatu u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 14 let s mírným přetrvávajícím astmatem nebyl montelukast při zvyšování procentuálního podílu dní bez záchranné antiastmatické medikace (rescue-free days – RFDs), což je primární kritérium účinnosti (primary endpoint), horší než flutikason. V průměru za celou dobu 12 měsíců léčby se procento RFDs zvýšilo z 61,6 na 84,0 ve skupině léčené montelukastem a z 60,9 na 86,7 ve skupině



léčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení procenta RFDs získaný metodou nejmenších čtverců byl statisticky významný (-2,8 s 95% intervalem spolehlivosti -4,7, -0,9), nicméně v limitu, který byl předem definován jako klinicky nikoli horší.

Jak montelukast, tak flutikason rovněž během 12týdenního období léčby zlepšovaly zvládnutí astmatu s ohledem na sekundární proměnné:

- FEV<sub>1</sub> se zvýšilo z 1,83 litru na 2,09 litru ve skupině léčené montelukastem a z 1,85 litru na 2,4 litru ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení FEV<sub>1</sub> získaný metodou nejmenších čtverců byl -0,02 litru s 95% intervalem spolehlivosti -0,06, 0,02. Střední hodnota zvýšení výchozí hodnoty predikovaného FEV<sub>1</sub> v % byla 0,6 % ve skupině léčené montelukastem a 2,7 % ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl ve středních hodnotách změny výchozích hodnot predikovaného FEV<sub>1</sub> v % získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: -2,2 % s 95% intervalem spolehlivosti -3,6, -0,7.
- Procento dnů, kdy byl použit β-agonista, se ve skupině léčené montelukastem snížilo z 38,0 na 15,4 a z 38,5 na 12,8 ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě procenta dnů, kdy byl použit β-agonista, získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 2,7 s 95% intervalem spolehlivosti 0,9, 4,5.
- Procento pacientů s astmatickým záchvatem (astmatický záchvat je definován jako období zhoršení astmatu, které vyžaduje léčbu perorálními steroidy, neplánovanou návštěvu lékaře, pohotovosti nebo hospitalizaci) bylo ve skupině léčené montelukastem 32,2 a ve skupině léčené flutikasonem 25,6; s významným poměrem rizik (95% interval spolehlivosti): rovnajícím se 1,38 (1,04, 1,84).
- Procento pacientů, kteří během studie systémově užívali (zejména perorálně) kortikosteroid bylo ve skupině léčené montelukastem 17,8 % a ve skupině léčené flutikasonem 10,5 %. Rozdíl mezi skupinami získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 7,3 % s 95% intervalem spolehlivosti 2,9, 11,7.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých (maximální pokles FEV<sub>1</sub> 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placebo, čas do návratu k výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> s odchylkou do 5 % byl 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinek byl během 12 týdnů trvání studie setrvalý. Snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo rovněž prokázáno v krátkodobé studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 do 14 let (maximální pokles FEV<sub>1</sub> 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> s odchylkou do 5 % byl 17,76 min oproti 27,98 min). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu jednou denně.

U astmatických pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou současně léčených inhalačními a/nebo perorálními kortikosteroidy vedla léčba montelukastem, v porovnání s placebem, k významnému zlepšení zvládnutí astmatu (změna výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> 8,55 % oproti -1,74 % a pokles z výchozích hodnot celkového používání β-agonistů -27,78 % oproti 2,09 %).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpce*

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. Po podání potahovaných tablet s obsahem 10 mg léčivé látky bylo u dospělých na lačno dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace (C<sub>max</sub>) za 3 hodiny (T<sub>max</sub>) po podání. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání je 64 %. Obvyklá potrava biologickou dostupnost po perorálním podání a C<sub>max</sub> neovlivňuje. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických studiích, ve kterých se podávaly 10 mg potahované tablety bez ohledu na dobu požití jídla. U žvýkacích tablet s obsahem 5 mg montelukastu byla u dospělých na lačno dosažena maximální koncentrace (C<sub>max</sub>) za 2 hodiny po podání. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání je 73 % a podáním standardní stravy se snižuje na 63 %. U žvýkacích tablet s obsahem 4 mg montelukastu byla u dětských pacientů ve věku od 2 do 5 let nalačno dosažena maximální koncentrace (C<sub>max</sub>) za 2 hodiny po podání. Průměrná maximální koncentrace C<sub>max</sub> je o 66 % vyšší, zatímco průměrná minimální koncentrace C<sub>min</sub> je nižší než u dospělých, kterým byly podány tablety 10 mg.

### *Distribuce*

Montelukast je vázán z více než 99 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem se za ustáleného stavu pohybuje od 8 do 11 litrů. Studie na potkanech s radioaktivně značeným montelukastem prokázaly, že látka přechází jen minimálně přes hematoencefalickou bariéru. Po 24 hodinách po podání byla i v ostatních tkáních koncentrace radioaktivně značeného materiálu minimální.

### *Biotransformace*

Montelukast je z velké části v organismu metabolizován. Ve studiích, ve kterých byly dospělým a dětem podávány dávky v terapeutickém rozmezí, nebyly plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu za ustáleného stavu detekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem v metabolismu montelukastu. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itraconazolu, který je inhibítoem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, kteří užívali 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků získaných na mikrozomech z lidských jater terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Příspěvek metabolitů k léčebnému účinku montelukastu je minimální.

### *Eliminace*

U dospělého zdravého jedince se plazmatická clearance montelukastu pohybuje okolo 45 ml/min. Po perorálním podání radioaktivně značeného montelukastu bylo 86 % radioaktivity stanoveno v 5denních sběrech stolice a < 0,2 % v moči. Tyto poznatky spolu s údaji o biologické dostupnosti po perorálním podání dokazují, že montelukast a jeho metabolity se vylučují téměř výhradně žlučí.

### *Individuální rozdíly u pacientů*

U starších pacientů a pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní insuficiencí není nutná úprava dávkování. Klinická hodnocení přípravku u pacientů s ledvinnou insuficiencí nebyla provedena. Protože se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, nepředpokládá se u pacientů s ledvinnou insuficiencí nutnost úpravy dávky. Údaje o farmakokinetice montelukastu u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí nejsou k dispozici (Child-Pughovo skóre > 9).

Po vysokých dávkách montelukastu (20- až 60násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatické koncentrace theofylinu. Tento účinek nebyl pozorován při doporučené dávce 10 mg denně.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány malé biochemické změny sérových hladin ALT, glukosy, fosforu a triglyceridů, které byly přechodné povahy. Příznaky toxicity u zvířat byly zvýšené slinění, gastrointestinální příznaky, řídká stolice a dysbalance elektrolytů. Tyto příznaky se projevily v dávkách odpovídajících > 17násobku systémové expozice u klinických dávek. U opic se nežádoucí účinky objevily po dávkách od 150 mg/kg/den (> 232násobek systémové expozice u klinických dávek). Ve studiích na zvířatech montelukast neovlivňoval fertilitu nebo reprodukci při systémové expozici převyšující klinickou systémovou expozici > 24krát.

Ve fertilitní studii na samicích potkanů byl při dávce 200 mg/kg/den (> 69násobek klinické systémové expozice) pozorován mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat. Ve studii na králících byl v porovnání s kontrolní skupinou zvířat pozorován vyšší výskyt nekompletní osifikace při systémové expozici > 24krát vyšší než systémová expozice při klinické dávce. U potkanů nebyly abnormality pozorovány. Montelukast překračuje placentární bariéru a vylučuje se u zvířat do mateřského mléka.

Po jednorázovém perorálním podání natrium-montelukastu myším a potkanům v dávce až 5 000 mg/kg (15 000 mg/m<sup>2</sup> u myší a 30 000 mg/m<sup>2</sup> u potkanů), což byla nejvyšší zkoušená dávka, nebylo pozorováno žádné úmrtí. Tato dávka odpovídá 25 000násobku doporučené denní dávky u člověka (při hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Montelukast nebyl fototoxický u myší po expozici UVA, UVB nebo viditelného světla v dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice).

U hlodavců nebyl montelukast ani mutagenní v *in vitro* a *in vivo* testech, ani tumorigenní.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol (E421)  
Natrium-lauryl-sulfát  
Hyprolosa  
Červený oxid železitý (E172)  
Třešňové aroma PHS-143671  
Maltodextrin a amylopektin  
Aspartam (E951)  
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Al/Al blistr  
Přípravek je dostupný v balení po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, a 100 tabletách.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Praha, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/251/08-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

07.05.2008/ 28.5.2014

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 12. 2021