

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spiromon 4 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna žuvacia tableta obsahuje 4,8 mg aspartámu (E951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Ružové, oválne bikonvexné tablety o rozmeroch 11,0 x 8,0 mm, ktoré majú na jednej strane vyrazené „M4“.

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 β -agonistov „podľa potreby“ nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

Spiromon môže byť tiež alternatívnou možnosťou liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pacientom s miernou perzistentnou astmou, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažné astmatické záchvaty, ktoré si vyžadovali použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Spiromon je tiež indikovaný na profylaxiu astmy u pacientov, ktorej prevládajúcou zložkou je námahová bronchokonstrikcia.

Spiromon 4 mg žuvacie tablety je určený pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého.

Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku 2-5 rokov je jedna 4 mg žuvacia tableta denne, ktorá sa má užiť večer. Ak sa užíva v spojitosti s jedlom, má sa Spiromon užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Pre túto vekovú skupinu nie je potrebná úprava dávkovania.

Všeobecné odporúčania:

Terapeutický účinok Spiromonu na ukazovatele kontroly astmy sa prejaví v priebehu jedného dňa.

Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní Spiromonu, keď je ich astma kontrolovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia.

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.

Spiromon ako alternatívna možnosť liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pri miernej perzistentnej astme:

Montelukast sa neodporúča ako monoterapia u pacientov so stredne ťažkou perzistentnou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej liečebnej možnosti k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre deti s miernou perzistentnou astmou sa má zvážiť len u tých pacientov, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažný astmatický záchvat, ktorý si vyžadoval použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.1). Mierna perzistentná astma je definovaná ako astmatické príznaky vyskytujúce sa viac ako jedenkrát týždenne, ale menej ako jedenkrát za deň, nočné príznaky viac ako dvakrát za mesiac, ale menej ako jedenkrát týždenne, s normálnou funkciou pľúc medzi epizódami. Ak pri ďalšom vyšetrení nie je dosiahnutá dostatočná kontrola astmy (zvyčajne v priebehu jedného mesiaca), má sa prehodnotiť potreba prídavnej alebo odlišnej protizápalovej liečby na základe krokového systému liečby astmy. U pacientov sa má pravidelne vyhodnocovať kontrola astmy.

Spiromon ako profylaxia astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, u ktorých je prevládajúcou zložkou námahová bronchokonstrikcia.

U pacientov vo veku 2 až 5 rokov môže byť prevažujúcim prejavom perzistentnej astmy námahová bronchokonstrikcia, čo si vyžaduje liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom treba pacientov vyšetriť. Ak nie je dosiahnutá dostatočná odpoveď, má sa zvážiť prídavná alebo odlišná liečba.

Liečba Spiromonom vo vzťahu k inej liečbe astmy

Keď je liečba Spiromonom použitá ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom, nesmú sa inhalačné kortikosteroidy nahradiť Spiromonom náhle (pozri časť 4.4).

Pre dospelých a dospievajúcich pacientov 15 ročných a starších sú k dispozícii 10-mg filmom obalené tablety.

Pediatrická populácia

Spiromon 4 mg žuvacie tablety nepodávajú deťom vo veku do 2 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Spiromon 4 mg žuvacie tablety u detí vo veku do 2 rokov neboli stanovené.

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

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú pred prehĺtnutím požiť.

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 β -agonista. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií krátkodobo účinného β -agonistu než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojím lekárom.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii 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 boli hlásené neuropsychické udalosti zahŕňajúce zmeny správania, depresiú 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 aspartám, zdroj fenylalanínu. Môže byť škodlivý pre ľudí s fenylketonúriou. 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 substrátom pre CYP 2C8, a v menej významnej miere aj pre 2C9 a 3A4. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (čo je inhibítor CYP 2C8 aj 2C9) preukázali, že gemfibrozil zvyšoval systémovú expozíciu montelukastu 4,4 krát. 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 itrakonazolom, 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 bol v klinických štúdiách na pacientoch s perzistujúcou astmou hodnotený nasledovne:

- 10-mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 15 rokov a starších,
- 5-mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov,
- a
- 4-mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov.

Montelukast bol v klinických štúdiách na pacientoch s intermitentnou astmou hodnotený nasledovne:

- 4-mg žuvacie tablety u 1038 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov.

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

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelievajúci pacienti vo veku 15 rokov 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)	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			smäd

Pri dlhodobej liečbe obmedzeného množstva pacientov v rámci klinických štúdií 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.

Súhrnne bolo montelukastom liečených 502 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov minimálne po dobu 3 mesiacov, 338 po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri dlhodobej liečbe sa u týchto pacientov rovnako 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.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	infekcie horných dýchacích ciest ¹	veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	zvýšený sklon ku krvácaniu	zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie precitlivenosti vrátane anafylaxie	menej časté
	hepatálna eozinofilná infiltrácia	veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnie, námesačnosť, úzkosť, agitovanosť vrátane agresívneho správania alebo nepriateľstva, depresia, psychomotorická hyperaktivita, (vrátane podráždenosti, nepokoja, triašky ²)	menej časté
	porucha pozornosti, zhoršenie pamäti, tiky	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat, ospalosť, parestézia/hypoestézia, záchvaty kŕčov	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	menej časté
	Churgov-Strausovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4), pľúcna eozinofília	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ³ , nauzea ³ , vracanie ³	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
Poruchy pečene a žľazových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté

	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ³	časté
	modriny, žihľavka, svrbenie	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	erythema nodosum, erythema multiforme	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	pomočovanie u detí	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia ³	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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

¹Táto nežiaduca reakcia, hlásená u pacientov liečených montelukastom ako veľmi častá, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov, ktorí v klinických skúšaní dostávali placebo.

²Kategória frekvencie: zriedkavé.

³Tento nežiaduci účinok, hlásený v klinických skúšaní u pacientov liečených montelukastom ako častý, bol tiež hlásený ako častý u pacientov, ktorí 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: R03DC03

Mechanizmus účinku

Cysteinyl-leukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinyl-leukotriénové (CysLT), receptory ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a pôsobia aktívne v dýchacích cestách vrátane bronchokonstrikcie, sekrécie hlienu, cievej permeability a mobilizácie eozinofilov.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor.

V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD₄ 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). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 až 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil 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 FEV₁ (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 pacientov preukázali schopnosť montelukastu prispieť ku klinickému účinku inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV₁ 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 nastavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV₁ 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 FEV₁ o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu a zároveň približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov zlepšil montelukast v dávke 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom ukazovatele kontroly astmy bez ohľadu na súbežnú liečbu kontrolórom (kortikosteroidy na inhaláciu/rozprašovanie alebo dinátriumkromoglykát na inhaláciu/rozprašovanie). Šesťdesiat percent pacientov neužívalo inú liečbu kontrolórmami. Montelukast v porovnaní s placebom zlepšil denné príznaky (zahŕňajúce kašeľ, sipot, ťažkosti s dýchaním a obmedzenie fyzickej aktivity) a nočné príznaky. Montelukast v porovnaní s placebom znížil tiež užívanie β-agonistov „podľa potreby“ a záchranných kortikosteroidov pri

zhoršení astmy. Pacienti užívajúci montelukast boli viac dní bez astmy ako pacienti, ktorí užívali placebo. Terapeutický účinok sa dosiahol po prvej dávke.

V 12-mesačnej placebom kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizodickými exacerbáciami montelukast v dávke 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne ($p \leq 0,001$) znížil ročnú mieru epizód exacerbácie astmy (exacerbation episodes, EE) (1,60 EE oproti 2,34 EE), [EE definované ako ≥ 3 po sebe idúce dni s dennými príznakmi vyžadujúcimi použitie β -agonistu alebo kortikosteroidov (perorálne alebo inhalačné) alebo hospitalizáciu z dôvodu astmy]. Percentuálne zníženie ročnej miery EE bolo 31,9 %, s 95 % IS 16,9; 44,1.

V placebom kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s intermitentnou astmou, ale nie s perzistentnou astmou, bola po dobu 12 mesiacov podávaná liečba montelukastom, buď v režime 4 mg jedenkrát denne alebo ako séria 12 denných kúr, ktoré začali pri nástupe epizódy intermitentných symptómov. Medzi pacientmi liečenými montelukastom v dávke 4 mg alebo placebom nebol pozorovaný žiaden rozdiel v počte astmatických epizód kulminujúcich ako astmatický záchvat vyžadujúci použitie zdrojov zdravotnej starostlivosti, ako je neplánovaná návšteva lekára, pohotovosti alebo nemocnice, alebo liečba perorálnymi, intravenóznymi alebo intramuskulárnymi kortikosteroidmi.

V 8-týždňovej štúdiu 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 FEV₁ 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 %).

V 12-mesačnej štúdiu porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inhalačným flutikazónom na kontrolu astmy u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov s miernou perzistentnou astmou nebol montelukast menej účinný v porovnaní s flutikazónom pri zvyšovaní percenta dní bez záchranej astmatickej liečby (rescue-free days, RFD), čo bol primárny cieľový ukazovateľ. Počas 12-mesačnej doby liečby sa priemerné percento astma RFD zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine s montelukastom a zo 60,9 na 86,7 v skupine s flutikazónom. Rozdiel v priemernej hodnote LS (metóda najmenších štvorcov) zvýšenia percenta dní bez RFDs astmy medzi skupinami bol štatisticky významný: -2,8 s 95 % IS -4,7; -0,9; ale v rámci limitu preddefinovaného ako klinicky nie menej účinný. Montelukast aj flutikazón tiež zlepšili kontrolu astmy podľa sekundárnych premenných hodnotených počas 12-mesačnej doby trvania liečby:

- FEV₁ vzrástol z 1,83 l na 2,09 l v skupine montelukastu a z 1,85 l na 2,14 l v skupine flutikazónu. Rozdiel medzi skupinami v LS priemernom zvýšení FEV₁ bol -0,02 l s 95 % IS -0,06; 0,02. Priemerné zvýšenie od východiskovej hodnoty v % predpovedaného FEV₁ bolo 0,6 % v skupine montelukastu a 2,7 % v skupine flutikazónu. Rozdiel v LS priemerných hodnotách pre zmenu od východiskovej hodnoty v % predpovedaného FEV₁ bol významný: -2,2 % s 95 % IS -3,6; -0,7.
- Percento dní s použitím β -agonistu kleslo z 38,0 na 15,4 v skupine montelukastu a z 38,5 na 12,8 v skupine flutikazónu. Rozdiel medzi skupinami v priemerných hodnotách LS pre percento dní s použitím β -agonistu bol významný: 2,7 s 95 % IS 0,9; 4,5.
- Percento pacientov s astmatickým záchvatom (záchvat astmy definovaný ako obdobie zhoršenia astmy, ktoré vyžadovalo liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu lekára, návštevu pohotovosti, alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine montelukastu a 25,6 v skupine flutikazónu; percento pravdepodobnosti (95 % IS) bolo významné: rovnajúce sa 1,38 (1,04; 1,84).
- Percento pacientov s užívaním systémových (prevažne perorálnych) kortikosteroidov počas štúdie bolo 17,8 % v skupine montelukastu a 10,5 % v skupine flutikazónu. Rozdiel medzi skupinami v priemerných hodnotách LS bol signifikantný: 7,3 % s 95% IS 2,9; 11,7.

Významný pokles bronchokonstrikcie vyvolanej telesnou námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bol preukázaný v 12-týždňovej štúdiu u dospelých (maximálny pokles FEV₁ 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV₁ 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 FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou ± 5% bol 17,76 min pre montelukast oproti 27,98 min pre placebo). 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 FEV₁ 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_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná strava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max}. 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_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardné jedlo ju zníži na 63 %.

Po podaní 4-mg žuvacej tablety pediatrickým pacientom vo veku 2 až 5 rokov nalačno sa C_{max} dosiahne 2 hodiny po podaní. Priemerná C_{max} je o 66 % vyššia, zatiaľ čo priemerná C_{min} je nižšia ako u dospelých užívajúcich 10-mg tabletu.

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 v metabolizme 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/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov), čo bola maximálna testovaná dávka, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka je ekvivalentná 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelého človeka (vychádzajú z telesnej hmotnosti dospelého pacienta 50 kg).

Zistilo sa, že montelukast v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne >200 násobok vychádzajúci 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

mikrokryštalická celulóza (E460i)
manitol (E 421)
krospovidón (typ B),
červený oxid železitý (E172)
hydroxypropylcelulóza (E463)
edetan dvojsodný (E386)
čerešňová aróma
aspartám (E951)
mastenec (E553b)
stearát horečnatý (E572)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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 musia 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 REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0346/10-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