

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Teva 4 mg
žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu (4,16 mg), čo zodpovedá 4 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá žuvacia tableta obsahuje 0,5 mg aspartámu (E951).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

4 mg žuvacia tableta: ružová mramorovaná tableta v tvare zaobleného trojuholníka s označením „93“ na jednej strane a „7424“ na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast je indikovaný ako prídavný liek na liečbu astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s ľahkou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou, ktorých stav nie je dostatočne kontrolovaný inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých krátkodobo pôsobiace β -agonisty používané podľa potreby neposkytujú dostatočnú kontrolu klinických príznakov astmy.

Montelukast môže byť aj alternatívna liečebná možnosť k nízкодávkovým inhalačným kortikosteroidom u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s ľahkou perzistujúcou astmou, ktorí nemali nedávno vážne záchvaty astmy vyžadujúce použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nedokážu používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Montelukast je indikovaný aj na profylaxiu astmy u pacientov vo veku 2 roky a starších, ktorej prevládajúcim príznakom je bronchokonstrikcia vyvolaná námahou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek sa má podávať dieťaťu pod dohľadom dospelého. Pre deti ktoré majú problémy s užívaním žuvacích tabliet je k dispozícii lieková forma granulát.

Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov je jedna 4 mg žuvacia tableta denne, ktorá sa užíva večer. Pri užívaní spolu s jedlom sa má montelukast užiť 1 hodinu pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle. V tejto vekovej skupine nie je potrebná úprava dávky. Žuvacie tablety Montelukast Teva 4 mg sa neodporúčajú pre deti do 2 rokov.

Všeobecné odporúčania:

Terapeutický účinok montelukastu na parametre kontroly astmy sa prejaví v priebehu jedného dňa. Pacienti majú byť upozornení, aby pokračovali v užívaní montelukastu dokonca aj vtedy, keď majú astmu pod kontrolou, rovnako ako počas obdobia zhoršujúcej sa astmy.

Montelukast ako alternatívna liečebná možnosť k nízkodávkovým inhalačným kortikosteroidom pri ľahkej perzistujúcej astme:

Montelukast v monoterapii sa neodporúča pre pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej liečebnej možnosti k nízkodávkovým inhalačným kortikosteroidom u detí s ľahkou perzistujúcou astmou sa má zvážiť iba u pacientov, ktorí nemajú v nedávnej anamnéze závažné astmatické záchvaty vyžadujúce použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nedokážu používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.1). Ľahká perzistujúca astma je definovaná ako príznaky astmy vyskytujúce sa viac ako jedenkrát týždenne, ale menej ako jedenkrát denne, nočné príznaky vyskytujúce sa viac ako dvakrát mesačne, ale menej ako jedenkrát týždenne, normálna funkcia pľúc medzi jednotlivými epizódami. Ak sa nasledovne nedosiahne uspokojivá kontrola astmy (zvyčajne počas jedného mesiaca) má sa zhodnotiť potreba prídavnej alebo odlišnej protizápalovej liečby, a to na základe krokového systému liečby astmy. Kontrola astmy má byť u pacientov pravidelne hodnotená.

Montelukast Teva ako profylaxia astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, u ktorých je prevládajúcou zložkou bronchokonstrikcia vyvolaná námahou

U pacientov vo veku od 2 do 5 rokov môže bronchokonstrikcia vyvolaná námahou predstavovať prevládajúci prejav perzistujúcej astmy, ktorý si vyžaduje liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Stav pacienta sa má vyhodnotiť po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom. Ak sa nedosiahne uspokojivá odpoveď, je potrebné zvážiť prídavnú alebo odlišnú terapiu.

Liečba montelukastom v súvislosti s inými antiastmatikami

Keď sa liečba montelukastom používa ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom, montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Nie sú dostupné údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Dávka pre mužov a ženy je rovnaká.

Pediatrická populácia

Žuvacie tablety montelukast sa neodporúčajú užívať u detí mladších ako 2 roky vzhľadom na nedostatok údajov o bezpečnosti a účinnosti (pozri časť 5.1).

10 mg filmom obalené tablety sú určené pre dospelých a dospievajúcich vo veku 15 a viac rokov. 5 mg žuvacie tablety sú určené pre pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov.

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

Diagnózu perzistujúcej astmy u veľmi malých detí (6 mesiacov – 2 roky) má stanoviť pediater alebo pneumológ.

Pacienti majú byť upozornení, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych záchvatov astmy a aby mali pre tento účel vždy okamžite k dispozícii svoj zvyčajný vhodný záchranný (úľavový) liek. V prípade výskytu akútneho záchvatu sa má použiť krátkodobo pôsobiaci inhalačný

β -agonista. Pacienti sa majú čo najskôr poradiť s lekárom, ak potrebujú viac inhalácií krátkodobo pôsobiacich β -agonistov ako zvyčajne.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii údaje preukazujúce, že pri súbežnom podávaní montelukastu je možné znížiť dávku perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami, vrátane montelukastu, môže vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy spolu s klinickými znakmi vaskulitídy zhodnými s Churgovým-Strausovej syndrómom, čo je stav, ktorý sa často lieči systémovými kortikosteroidmi. Tieto prípady boli niekedy spojené so znížením dávky perorálnych kortikosteroidov alebo s vysadením perorálnych kortikosteroidov. Hoci kauzálny vzťah s antagonistom leukotriénového receptora nebol potvrdený, lekári majú pacientov pozorne sledovať kvôli eozinofílii, vaskulitickému exantému, zhoršujúcim sa pľúcnym príznakom, srdcovým komplikáciám a/alebo neuropatii. Pacienti, u ktorých vzniknú tieto príznaky, majú byť znovu vyšetrení a ich liečebný režim sa má prehodnotiť.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu aspirínu a ostatných nesteroidných protizápalových liekov u pacientov s astmou citlivých na aspirín.

U dospelých, dospievajúcich a detí užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti (pozri časť 4.8). Pacienti a lekári majú byť v súvislosti s neuropsychickými udalosťami ostražití. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť informovaní, aby upozornili svojho lekára, ak sa tieto zmeny vyskytnú. Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť riziká a prínosy pokračovania v liečbe montelukastom, ak sa takéto udalosti vyskytnú.

Bezpečnosť a účinnosť 4 mg žuvacích tabliet u pediatrickej populácie do 2 rokov nebola stanovená.

Pomocné látky

Aspartám

Keď sa aspartám prijme perorálne, je hydrolyzovaný v gastrointestinálnom trakte. Jeden z hlavných produktov hydrolyzy je fenylalanín. Môže byť škodlivý pre pacientov, ktorí majú fenylketonúriu (PKU - phenylketonuria).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej žuvacej 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 klinicky významný vplyv na farmakokinetiku nasledujúcich liekov: teofylín, prednizón, prednizolón, perorálne kontraceptíva (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadín, digoxín a warfarín.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu bola znížená o približne 40% u jedincov, ktorým bol súbežne podávaný fenobarbital. Vzhľadom k tomu, že montelukast je metabolizovaný prostredníctvom CYP 3A4, 2C8 a 2C9, opatrnosť je potrebná, najmä u detí, keď sa montelukast podáva súbežne s induktormi CYP 3A4, 2C8 a 2C9 ako sú fenytoín, fenobarbital a rifampicín.

Štúdie *in vitro* ukázali, že montelukast je silne účinný inhibítor CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií medzi montelukastom a rosiglitazónom (skúšobný substrát reprezentujúci lieky metabolizované predovšetkým prostredníctvom CYP 2C8) preukázali, že montelukast neinhibuje *in vivo* CYP 2C8. Preto sa neočakáva, že montelukast výrazne zmení metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je substrátom CYP 2C8 a v menej významnej miere 2C9 a 3A4. V klinických liekových interakčných štúdiách zahrňujúcich montelukast a gemfibrozil (inhibitor oboch CYP 2C8 a 2C9) gemfibrozil zvyšuje systémovú expozíciu montelukastu 4,4 krát. Nevyžaduje sa rutinná úprava dávky montelukastu počas súbežného užívania s gemfibrozilom alebo inými silnými inhibítormi CYP 2C8, ale lekári si majú byť vedomí možnosti zvýšenia nežiaducich reakcií.

Na základe *in vitro* údajov, klinická dôležitosť liekových interakcií s menej účinnými inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprimom) sa nepredpokladá. Súbežné podávanie montelukastu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP 3A4 viedlo k nevýznamnému zvýšeniu systémovej expozície montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Dostupné údaje z publikovaných prospektívnych a retrospektívnych kohortných štúdií s použitím montelukastu u gravidných žien, vyhodnocujúcich závažné vrodené chyby, nepreukázali riziko súvisiace s liečivom. Dostupné štúdie vykazujú metodologické obmedzenia, vrátane malej veľkosti vzorky, v niektorých prípadoch retrospektívneho zberu údajov a nekonzistentných komparátorových skupín.

Montelukast Teva sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

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

Montelukast Teva môžu používať dojčiace matky iba v nevyhnutných prípadoch.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Montelukast nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Jednotlivci však hlásili ospalosť alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách u pacientov s perzistujúcou astmou 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 od 6 do 14 rokov,
- 4 mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov a
- 4 mg granulát u 175 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov.

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách u pacientov s intermitentnou astmou nasledovne:

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

V **klinických štúdiách** boli nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom hlásené u pacientov liečených montelukastom často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s väčším výskytom ako u pacientov liečených placebom:

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelievajúci vo veku 15 rokov a starší	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 do 14 rokov	Pediatrickí pacienti vo veku od 2 do 5 rokov	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov
----------------------------	--	---	--	---

	(dve 12-týždňové štúdie; n=795)	(jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	(jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)	(jedna 6-týždňová štúdia; n=175)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy		hyperkinézia
Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína				astma
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				ekzematózna dermatitída, vyrážka
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			smäd	

V klinických štúdiách u obmedzeného počtu pacientov sa počas dlhodobej liečby astmy, trvajúcej až 2 roky u dospelých a až 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov, bezpečnostný profil nezmenil.

Celkovo bolo 502 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov liečených montelukastom minimálne po dobu 3 mesiacov, 338 po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri dlhodobej liečby sa bezpečnostný profil nezmenil ani u týchto pacientov. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov sa pri liečbe až do 3 mesiacov nezmenil.

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

Frekvencia nežiaducich udalostí je zoradená nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$), neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy

Veľmi časté: Infekcie horného dýchacieho traktu¹

Poruchy krvi a lymfatického systému

Zriedkavé: zvýšený sklon ku krvácaniu

Veľmi zriedkavé: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Menej časté: alergické reakcie vrátane anafylaxie

Veľmi zriedkavé: hepatálna eozinofilová infiltrácia

Psychické poruchy

Menej časté: abnormálne sny zahrňujúce nočné mory, insomnia, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor[§])

Zriedkavé: porucha pozornosti, porucha pamäti, tik

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

Poruchy nervového systému

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

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: epistaxa

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka², nauzea², dávenie²

Menej časté: suchosť v ústach, dyspepsia

Poruchy pečene a žľových ciest

Časté: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)

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

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: vyrážka²

Menej časté: tvorba krvných podliatin, urtikária, pruritus

Zriedkavé: angioedém

Veľmi zriedkavé: erythema nosodum, erythema multiforme

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Menej časté: artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov

Poruchy obličiek a močových ciest

Menej časté: enuréza u detí

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: pyrexia²

Menej časté: asténia/únava, malátnosť, edém

¹Táto nežiaduca skúsenosť hlásená veľmi často u pacientov, ktorí užívali montelukast, bola tiež hlásená veľmi často u pacientov, ktorí užívali placebo v klinických skúškach

² Táto nežiaduca skúsenosť hlásená často u pacientov, ktorí užívali montelukast, bola tiež hlásená často u pacientov, ktorí užívali placebo v klinických skúškach

[§] Kategória frekvencie: zriedkavé

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

V štúdiách zameraných na liečbu chronickej astmy bol montelukast podávaný dospelým pacientom v dávkach do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách v dávkach do 900 mg/deň počas približne jedného týždňa, pričom tieto dávky nespôsobili klinicky významné nežiaduce účinky.

Prípady akútneho predávkovania sa vyskytli po uvedení lieku na trh a v klinických štúdiách s montelukastom. Zahŕňajú prípady u dospelých a detí s požitím až 1 000 mg dávky (približne 61 mg/kg u 42-mesačného dieťaťa). Zistené klinické a laboratórne nálezy zodpovedali bezpečnostnému profilu u dospelých a pediatrických pacientov.

Príznaky predávkovania

Vo väčšine prípadov predávkovania sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky zodpovedali bezpečnostnému profilu montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, dávenie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Liečba predávkovania

Nie sú k dispozícii špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom. Nie je známe, či sa montelukast dá z organizmu odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonista leukotriénových receptorov, ATC kód: R03D CO3.

Mechanizmus účinku

Cysteinyly-leukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinyly-leukotriénové (CysLT) receptory, ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a v dýchacích cestách spôsobujú napríklad bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, ovplyvnenie cievnej permeability a mobilizáciu eozinofilov.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa viaže s vysokou afinitou a selektivitou na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhibuje bronchokonstrikciu navodenú inhaláciou LTD₄ pri dávkach už od 5 mg. Bola pozorovaná bronchodilatácia v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k účinku montelukastu. Liečba montelukastom inhibovala 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 štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (meraných v spúte). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 do 14 rokov montelukast, v porovnaní s placebom, znížil výskyt eozinofilov v periférnej krvi, pričom sa zlepšili klinické ukazovatele astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách s dospelými pacientmi vykázala denná dávka montelukastu 10 mg, v porovnaní s placebom, významné zlepšenie v rannom FEV₁ (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 β-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 symptómov 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 FEV₁: 5,43% vs. 1,04%; použitie β-agonistu: -8,70% vs. 2,64%). Pri porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 µg 2-krát denne so spacerom (nadstavcom)) sa po montelukaste zistila rýchlejšia počiatočná 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 FEV₁: 7,49% vs. 13,3%; použitie β-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 FEV₁ v priemere 11% alebo viac v porovnaní s východiskovým stavom pričom pri liečbe montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď približne 42% pacientov).

V 12-týždňovej placebo-kontrolovanej štúdií s pediatrickými pacientmi vo veku 2 až 5 rokov podávanie montelukastu 4 mg raz denne zlepšilo parametre kontroly astmy v porovnaní s placebom, bez ohľadu na súčasne podávanú kontrolnú liečbu (inhalačné/nebulizované kortikosteroidy alebo inhalačný/nebulizovaný dinátriumkromoglykát).

Šesťdesiat percent pacientov nedostávalo žiadnu inú kontrolnú liečbu. Pri porovnaní s placebom priniesol montelukast zlepšenie denných symptómov astmy (vrátane kašľa, sipotu, ťažkostí s dýchaním alebo obmedzenia fyzickej aktivity) a nočných symptómov. Montelukast v porovnaní s placebom taktiež pri zhoršení astmy znížil použitie β -agonistov „podľa potreby“ a záchranej liečby kortikosteroidmi. Pacienti, ktorí dostávali montelukast, mali viac dní bez astmy než pacienti, ktorí dostávali placebo. Liečebný účinok bol dosiahnutý po prvej dávke.

V 12-mesačnej placebo-kontrolovanej štúdií s pediatrickými pacientmi vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizódami zhoršovania podávanie montelukastu 4 mg raz denne významne ($p \leq 0,001$) znížilo ročnú mieru epizód zhoršovania astmy (exacerbation episodes, EE) v porovnaní s placebom (1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE sa definuje ako ≥ 3 po sebe nasledujúce dni s dennými príznakmi vyžadujúcimi užitie β -agonistu alebo kortikosteroidov (perorálne alebo inhalačne), prípadne hospitalizáciu kvôli astme]. Percentuálne zníženie ročnej miery EE bolo 31,9%, s 95% IS 16,9, 44,1.

V placebo kontrolovanej štúdií u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, ktorí mali intermitentnú astmu, ale nemali perzistentnú astmu, sa liečba montelukastom podávala počas 12-mesačného obdobia, buď v režime so 4 mg montelukastu raz denne alebo ako séria 12-dňových cyklov, z ktorých každý začal, keď nastala epizóda intermitentných príznakov. Medzi pacientmi liečenými 4 mg montelukastu alebo placebom sa nepozoroval významný rozdiel v počte epizód astmy vyúsťujúcich do astmatického záchvatu, definovaného ako epizóda astmy vyžadujúca si využitie zdravotnej starostlivosti, ako napr. neplánovaná návšteva ambulancie lekára, pohotovosti alebo nemocnice, alebo liečbu perorálnymi, intravenóznymi alebo intramuskulárnymi kortikosteroidmi.

V 8-týždňovej štúdií u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov podávanie montelukastu 5 mg jedenkrát denne významne zlepšilo respiračné funkcie v porovnaní s placebom (zmena FEV₁ 8,71% vs. 4,16% v porovnaní s východiskovým stavom; zmena dopoludňajšieho PEF 27,9 l/min vs. 17,8 l/min v porovnaní s východiskovým stavom) a zníženie použitia β -agonistu „podľa potreby“ (zmena -11,7% vs. +8,2% v porovnaní s východiskovým stavom).

V 12-mesačnej štúdií porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inalačným flutikazónom na kontrolu astmy u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov s miernou perzistentnou astmou, montelukast nebol menej účinný ako flutikazón vo zvyšovaní percenta dní bez záchranej astmatickej terapie (rescue-free days, RFD), čo bol primárny cieľový ukazovateľ. Počas 12-mesačnej liečby sa priemerné percento astma RFD zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine s montelukastom a z 60,9 na 86,7 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel v LS (priemer najmenších štvorcov) vo zvýšení percenta astma RFD bol štatisticky významný: -2,8 s 95% IS -4,7, -0,9, ale v rámci limitu, ktorý bol vopred definovaný ako klinicky nie menej účinný.

Montelukast a flutikazón tiež zlepšili kontrolu astmy podľa sekundárnych premenných hodnotených počas 12-mesačnej doby trvania liečby:

- FEV₁ sa zvýšil z 1,83 l na 2,09 l v skupine s montelukastom a z 1,85 l na 2,14 l v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel v LS (priemer najmenších štvorcov) zvýšenia FEV₁ bol -0,02 l s 95% IS -0,06; 0,02. Priemerný nárast oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol 0,6% v liečebnej skupine s montelukastom a 2,7% v liečebnej skupine s flutikazónom. Rozdiel LS (priemer najmenších štvorcov) v zmene oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol signifikantný: -2,2% s 95% IS -3,6, -0,7.
- Percento dní s použitím β -agonistu kleslo z 38,0 na 15,4 v skupine s montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel v LS (priemer najmenších štvorcov) v percente dní s použitím β -agonistu bol signifikantný: 2,7 s 95% IS 0,9, 4,5.
- Percento pacientov s astmatickým záchvatom (astmatický záchvat definovaný ako obdobie zhoršenia astmy, ktoré si vyžiadalo liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu ambulancie lekára, pohotovosti alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine s montelukastom a 25,6 v skupine s flutikazónom; miera pravdepodobnosti (95 % IS) bola 1,38 (1,04; 1,84).

- Percento pacientov, ktorí použili systémové (hlavne perorálne) kortikosteroidy počas trvania štúdie, bolo 17,8 % v skupine s montelukastom a 10,5 % v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel v LS (priemer najmenších štvorcov) bol 7,3% s 95% IS 2,9; 11,7. V 12-týždňovej štúdií u dospelých sa preukázalo významné zníženie námahovej bronchokonstrikcie (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) (maximálny pokles FEV₁ 22,33% pre montelukast vs. 32,40% pre placebo; čas obnovenia FEV₁ na hodnotu pred námahou ±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 FEV₁ 18,27% vs. 26,11%; čas obnovenia FEV₁ na hodnotu pred námahou ±5% 17,76 min vs. 27,98 min). V oboch štúdiách bol tento účinok preukázaný na konci dávkovacieho intervalu s dávkovaním jedenkrát denne.

U pacientov s astmou alergických na kyselinu acetylsalicylovú súbežne liečených inhalačnými a/alebo perorálnymi kortikosteroidmi liečba montelukastom významne zlepšila kontrolu astmy v porovnaní s placebom (zmena FEV₁ 8,55% vs. 1,74% v porovnaní s východiskovým stavom a zníženie celkového použitia β-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_{max}) dosiahne do troch hodín (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64%. Perorálna biologická dostupnosť a C_{max} nie sú ovplyvnené obvyklým jedlom. Bezpečnosť a účinnosť boli preukázané v klinických štúdiách, v ktorých bola 10 mg filmom obalená tableta podávaná bez ohľadu na čas požitia jedla.

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne do dvoch hodín. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73% a obvyklé jedlo ju zníži na 63%.

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

Distribúcia

Väzba montelukastu na plazmatické bielkoviny je viac ako 99%. Rovnovážny distribučný objem montelukastu je v priemere 8-11 litrov. Štúdie na potkanoch, ktorým bol podávaný rádioaktívne značený montelukast, svedčia o minimálnom prechode montelukastu hematoencefalickou bariérou. Koncentrácie rádioaktívne značenej látky boli okrem toho po 24 hodinách po podaní dávky vo všetkých ostatných tkanivách minimálne.

Biotransformácia

Montelukast sa intenzívne metabolizuje. V štúdiách u dospelých a detí, ktorým bola podávaná terapeutická dávka, neboli plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave zistiteľné.

Cytochróm P450 2C8 je hlavný enzým v metabolizme montelukastu. Okrem toho sa v menšej miere môžu na metabolizme montelukastu zúčastňovať CYP 3A4 a 2C9, hoci sa preukázalo, že itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých osôb, ktoré dostávali denne 10 mg montelukastu. Na základe výsledkov štúdií *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické plazmatické koncentrácie montelukastu neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 alebo 2D6. Metabolity sa na terapeutickom účinku podieľajú iba v minimálnej miere.

Eliminácia

Plazmatický klírens montelukastu u zdravých dospelých je v priemere 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa 86% rádioaktivity zistilo v 5-dňovom zbere stolice a < 0,2% sa zistilo v moči. Tieto zistenia spolu s odhadovanou perorálnou biologickou dostupnosťou montelukastu svedčia o tom, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľučou.

Charakteristiky pacientov

U starších pacientov, pacientov s ľahkou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou nie je potrebná úprava dávky. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Vzhľadom k tomu, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľou, neočakáva sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii údaje o farmakokinetike montelukastu u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Child- Pughové skóre > 9).

Pri podávaní vysokých dávok montelukastu (20- a 60-násobne vyšších ako odporúčaná dávka pre dospelých) bolo pozorované zníženie plazmatickej koncentrácie teofylínu. Tento účinok nebol pozorovaný pri podávaní odporúčanej dávky 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách zameraných na toxicitu boli pozorované prechodné, mierne zmeny biochemických ukazovateľov v sére zahŕňajúcich hladiny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov. Prejavy toxicity u zvierat boli zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha iónov. Tieto prejavy sa vyskytli po podaní dávky, po ktorej sa dosiahla > 17-násobne vyššia systémová expozícia ako po podaní klinickej dávky. U opíc sa nežiaduce účinky vyskytli po dávke 150 mg/kg/deň (> 232-násobok systémovej expozície dosiahnutej po podaní klinickej dávky). V štúdiách na zvieratách montelukast nemal vplyv na fertilitu alebo reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii viac ako 24-násobne prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu. Mierne zníženie telesnej hmotnosti mláďat bolo zaznamenané v štúdiu fertility na samiciach potkanov, ktorým bola podávaná dávka 200 mg/kg/deň (> 69-násobok klinickej systémovej expozície). V štúdiách na králikoch bol v porovnaní so súbežne liečenými kontrolnými zvieratami pozorovaný vyšší výskyt neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii > 24-násobne vyššej ako klinická systémová expozícia dosiahnutá po podaní klinickej dávky. U potkanov neboli pozorované žiadne abnormality. Zistilo sa, že montelukast prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazovom perorálnom podaní sodnej soli montelukastu myšiam a potkanom v dávkach do 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanov), ktoré predstavovali maximálnu skúšanú dávku, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka zodpovedá 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelých pacientov (v prepočte na dospelého pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg).

Preukázalo sa, že montelukast v dávkach do 500 mg/kg/deň (približne > 200-násobok v prepočte na systémovú expozíciu) nemal u myši fototoxický účinok pri použití spektra UVA, UVB alebo viditeľného svetla.

V štúdiách *in vitro* a *in vivo* na hlodavcoch nemal montelukast mutagénny ani tumorogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
laurylsíran sodný
hyprolóza
červený oxid železitý (E172)
čerešňová príchuť PHS-143671: maltodextríny (kukuričné) a modifikovaný škrob E1450 (amylopektín)
aspartám (E951)
sodná soľ karboxymetylškrobu (kukuričná) typ A
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Blister uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (hliník - hliník):

Veľkosti balenia: 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Teslova 26
821 02 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Montelukast Teva 4 mg: 14/0151/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2008
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. októbra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022