

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Teva 5 mg
žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu (5,20 mg), čo zodpovedá 5 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.

5 mg žuvacia tableta: ružová mramorovaná štvorcová tableta s označením „93“ na jednej strane a „7425“ na druhej strane tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast je indikovaný ako prídavný liek na liečbu astmy u pacientov vo veku 6 až 14 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 nízkodávkovým inhalačným kortikosteroidom u pacientov 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, ktorej prevládajúcim príznakom je bronchokonstrikcia vyvolaná námahou.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 6 - 14 rokov je jedna 5 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.

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 nízкодávkovým 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 nízкодávkovým inhalačným kortikosteroidom u detí s ľahkou perzistujúcou astmou sa má zvážiť iba u pacientov, ktorí nemajú v nedávnej anamnéze závažné záchvaty astmy 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.

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 dospelievajúcich vo veku 15 a viac rokov. 4 mg žuvacie tablety sú určené pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 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

Pacienti majú byť upozornení, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútneho záchvatu 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-Straussovou 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 príčinný vzťah s antagonistom leukotriénového receptora nebol potvrdený, lekári majú pacientov pozorne sledovať kvôli eozinofilii, vaskulitickému exantému,

zhoršujúcim sa pľúcny príznakom, srdcovým komplikáciám a/alebo neuropatií. 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 liečiv 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.

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 liečiv: 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 liečivá metabolizované predovšetkým prostredníctvom CYP 2C8) preukázali, že montelukast neinhibuje *in vivo* CYP 2C8. Preto sa neočakáva, že montelukast výrazne zmení metabolizmus liečiv 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 (inhibítor 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 Oplyvnenie 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 sa v klinických štúdiách u pacientov s perzistujúcou astmou hodnotil 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 sa v klinických štúdiách u pacientov s intermitentnou astmou hodnotil 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 (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 do 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti vo veku od 2 do 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)	Pediatrickí pacienti vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov (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	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka

traktu				
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, insomnie, 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 poruchy srdcovej činnosti

Zriedkavé: palpitácie

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: epistaxa

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

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: hnačka², nauzea², dávenie²

Menej časté: suchosť v ústach, dyspepsia

Poruchy pečene a žlčových 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: RO3D CO3.

Mechanizmus účinku

Cysteinylové leukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú silné účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane žírnych buniek a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinyl-leukotriénové receptory (CysLT) nachádzajúce sa u ľudí v dýchacích cestách a vyvolávajú rôzne reakcie dýchacích ciest zahŕňajúce bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, zvýšenie priepustnosti ciev a zmnoženie eozinofilov.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne účinná látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu navodenú inhaláciou LTD₄ už pri 5 mg dávkach. Bronchodilatácia bola zjavná do dvoch hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k účinku spôsobenému montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala včasnú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie po stimulácii antigénom. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii viedla liečba montelukastom k významnému zníženiu počtu eozinofilov v dýchacích cestách (meraných v spúte). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku od 2 do 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom spôsobil zníženie počtu eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil kontrolu klinických príznakov astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách u dospelých sa preukázalo, že montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne oproti placebo významne zlepšil hodnotu objemu ranného úsilného výdychu za prvú sekundu (FEV₁) (zmena v porovnaní s východiskovým stavom 10,4% oproti 2,7%), hodnotu maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena v porovnaní s východiskovým stavom 24,5 l/min oproti 3,3 l/min) a významne znížil užívanie β-agonistu (zmena v porovnaní s východiskovým stavom -26,1% oproti -4,6%). Pacientmi hlásené zlepšenie skóre denných a nočných príznakov astmy bolo významne lepšie ako u placebo.

Štúdie u dospelých preukázali schopnosť montelukastu pôsobiť aditívne na klinický účinok inhalačného kortikosteroidu (pri používaní inhalačného beklometazónu a montelukastu oproti beklometazónu bola % zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁: 5,43% oproti 1,04%; v užívaní β-agonistov: -8,70% oproti 2,64%). Po podaní montelukastu sa v porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 µg dvakrát denne za použitia inhalačného nadstavca) preukázal rýchlejší nástup počiatočnej odpovede na liečbu, aj keď v priebehu 12-týždňovej štúdie dosiahol beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (pri používaní montelukastu oproti beklometazónu bola % zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁: 7,49% oproti 13,3%; v užívaní β-agonistov: -28,28% oproti -43,89%). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobnú klinickú odpoveď (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo približne 11% alebo väčšie zlepšenie hodnoty FEV₁ oproti východiskovému stavu, pričom približne 42% pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 8-týždňovej štúdii u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne oproti placebo významne zlepšil respiračné funkcie (zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁: 8,71% oproti 4,16%; v hodnote ranného PEFR: 27,9 l/min oproti 17,8 l/min) a znížil užívanie β-agonistov používaných podľa potreby (zmena v porovnaní s východiskovým stavom -11,7% oproti +8,2%).

V 12-mesačnej štúdii porovnávajúcej účinnosť montelukastu oproti inhalačnému flutikazónu pri kontrole astmy u pediatrických pacientov s ľahkou perzistujúcou astmou vo veku od 6 do 14 rokov nebol montelukast menej účinný ako flutikazón pri zvyšovaní percenta dní bez použitia záchranných antiastmatík (asthma rescue-free days, RFD). Po liečbe trvajúcej v priemere 12 mesiacov sa percento RFD zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine liečenej montelukastom a zo 60,9 na 86,7 v skupine liečenej flutikazónom. Medzi skupinami bol rozdiel v priemere LS (priemer vypočítaný s použitím metódy

najmenších štvorcov - least squares, LS) vzhľadom k zvýšeniu percenta RFD štatisticky významný (-2,8, 95% CI: -4,7; -0,9) , ale v rámci limitu, ktorý bol vopred definovaný ako klinicky nie menej účinný. Montelukast aj flutikazón zlepšili aj sekundárne premenné hodnotené po 12-mesačnej liečbe:

- Hodnota FEV₁ sa zvýšila z 1,83 l na 2,09 l v skupine liečenej montelukastom a z 1,85 l na 2,14 l v skupine liečenej flutikazónom. Rozdiel medzi skupinami v priemere LS vzhľadom k zvýšeniu hodnoty FEV₁ bol -0,02 l, 95% CI: -0,06; 0,02. Priemerné zvýšenie hodnoty FEV₁ udávanej v % v porovnaní s východiskovou hodnotou bolo 0,6 % v skupine liečenej montelukastom a 2,7% v skupine liečenej flutikazónom. Rozdiel v priemere LS vzhľadom k zmene hodnoty FEV₁ udávanej v % v porovnaní s východiskovou hodnotou bol významný -2,2%, 95% CI: -3,6; -0,7.
- Percento dní s použitím β-agonistov sa znížilo z 38,0 na 15,4 v skupine liečenej montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine liečenej flutikazónom. Medzi skupinami bol rozdiel v priemere LS vzhľadom k percentu dní s použitím β-agonistov významný 2,7, 95% CI: 0,9; 4,5.
- Percento pacientov s astmatickým záchvatom (astmatický záchvat definovaný ako obdobie zhoršujúcej sa astmy vyžadujúcej liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu ordinácie lekára, návštevu pohotovosti alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine liečenej montelukastom a 25,6 v skupine liečenej flutikazónom; pomer šancí (95% CI) bol významný: rovnal sa 1,38 (1,04; 1,84).
- Percento pacientov, ktorí počas štúdie používali systémové (najmä perorálne) kortikosteroidy bolo 17,8% v skupine liečenej montelukastom a 10,5% v skupine liečenej flutikazónom. Rozdiel v priemere LS bol medzi skupinami bol významný: 7,3%, 95% CI: 2,9; 11,7.

Významné zníženie výskytu bronchokonstrikcie vyvolanej námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bolo preukázané v 12-týždňovej štúdii u dospelých (maximálny pokles hodnoty FEV₁ bol 22,33% pri montelukaste oproti 32,40 % pri placebe; čas do návratu FEV₁ na hodnotu pred námahou s 5% odchýlkou bol 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinok pretrvával počas celej 12-týždňovej doby štúdie. Zníženie výskytu EIB bolo preukázané aj v krátkodobej štúdii u pediatrických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov (maximálny pokles hodnoty FEV₁ bol 18,27% oproti 26,11%; čas do návratu FEV₁ na hodnotu pred námahou s 5% odchýlkou bol 17,76 min oproti 27,98 min). Obe štúdie preukázali na konci, že pri dávke podávanej jedenkrát denne pretrvával účinok aj na konci dávkovacieho intervalu.

U pacientov s astmou alergických na kyselinu acetylsalicylovú súbežne liečených inhalačnými a/alebo perorálnymi kortikosteroidmi viedla liečba montelukastom oproti placebo k významnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena v porovnaní s východiskovým stavom v hodnote FEV₁ bola 8,55% oproti -1,74% a zmena v porovnaní s východiskovým stavom v znížení celkovej spotreby β-agonistov bola -27,78% oproti 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 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, inhibítor 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 žľou.

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 myší 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

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Blister uchovávajúte 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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Montelukast Teva 5 mg: 14/0152/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. júla 2008

Dátum posledného predĺženia: 27. októbra 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2022