

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Teva 4 mg granulát

Pre deti vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrečko granulátu obsahuje sodnú soľ montelukastu, čo zodpovedá 4 mg montelukastu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

granulát

biele až šedobiele granuly

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast Teva granulát je indikovaný ako prídavný liek na liečbu astmy u tých pacientov vo veku 6 mesiacov 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 Teva granulát môže byť aj alternatívna liečebná možnosť k nízkodávkovým inhalačným kortikosteroidom u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s ľahkou perzistujúcou astmou, ktorí nemajú v nedávnej anamnéze závažné astmatické záchvaty, vyžadujúce použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Montelukast Teva granulát 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. Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov je jedno vrečko granulátu 4 mg denne, ktorá sa užíva večer. V tejto vekovej skupine nie je potrebná úprava dávky. Údaje o účinnosti z klinických skúšaní u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 rokov s perzistujúcou astmou sú obmedzené. U pacientov sa má po 2 až 4 týždňoch vyhodnotiť odpoveď na liečbu montelukastom. Ak sa pozoruje nedostatočná odpoveď, liečba sa má ukončiť. Montelukast Teva 4 mg granulát sa neodporúča deťom do 6 mesiacov.

Všeobecné odporúčania

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

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

Montelukast Teva granulát ako alternatívna liečebná možnosť k nízкодávkovým inhalačným kortikosteroidom pri ľahkej perzistujúcej astme

Montelukast sa neodporúča ako monoterapia u pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej liečebnej možnosti k nízкодávkovým inhalačným kortikosteroidom u detí od 2 do 5 rokov 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, s normálnou funkciou pľúc medzi jednotlivými epizódami. Ak sa následne nedosiahne uspokojivá kontrola astmy (zvyčajne počas jedného mesiaca) je potrebné zvážiť prídavnú alebo odlišnú protizápalovú liečbu na základe krokového systému liečby astmy. Kontrola astmy má byť u pacientov pravidelne sledovaná.

Montelukast Teva granulát 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 pacientov sa má vyhodnotiť po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom. Ak sa nedosiahne uspokojivá odpoveď, je potrebné zvážiť prídavnú alebo odlišnú liečbu.

Liečba Montelukastom Teva granulát v súvislosti s inými antiastmatikami

Keď sa liečba liekom Montelukast Teva granulát používa ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom, Montelukast Teva granulát nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Montelukast Teva granulát nepodávajúte deťom vo veku menej ako 6 mesiacov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Montelukast Teva granulát u detí vo veku menej ako 6 mesiacov neboli stanovené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Montelukast Teva granulát sa môže podávať buď priamo do úst alebo zmiešaný s lyžicou polotuhej stravy (napr. jablkové pyré, zmrzlina, mrkva alebo ryža), ktorá je chladná alebo má izbovú teplotu. Vrecko sa má otvoriť až tesne pred použitím. Po otvorení vrecka sa musí celá dávka granulátu Montelukast Teva podať okamžite (v priebehu 15 minút). Ak je dávka zmiešaná s jedlom, nesmie byť Montelukast Teva granulát uchovaný na ďalšie použitie. Montelukast Teva granulát sa nemá podávať rozpustený v tekutine. Následne po užití sa však môže tekutinou zapíť. Montelukast Teva granulát môže byť podávaný bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Iné dostupné sily/liekové formy:

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.

4 mg žuvacie tablety sú určené ako alternatívna lieková forma pre pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov.

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

Diagnóza perzistujúcej astmy u veľmi malých detí (6 mesiacov – 2 rokov) má byť stanovená pediatrom alebo pneumológom.

Pacienti majú byť upozornení, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych záchvatov astmy a aby mali pre tento účel vždy k okamžitej 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 antagonizmom leukotriénových receptorov nebol stanovený, lekári majú pacientov pozorne sledovať kvôli eozinofílii, vaskulitickému exantému, zhoršujúcim sa pľúcnym príznakom, srdcovým komplikáciami 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 kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidových protizápalových liečiv u pacientov s astmou citlivých na kyselinu acetylsalicylovú.

U všetkých vekových skupín užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti, ako sú zmeny správania, depresia a suicidalita (pozri časť 4.8). Tieto príznaky môžu byť závažné a môžu pokračovať, ak sa liečba nevysadí. Preto sa má liečba montelukastom ukončiť, ak sa počas liečby objavia neuropsychické príznaky. Poučte pacientov a/alebo ich opatrovateľov, aby boli ostražití v súvislosti s neuropsychickými príhodami a aby v prípade výskytu týchto zmien v správaní upozornili ich lekára.

Pomocná látka:

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo vrecku t.j. v podstate zanedbateľne 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 na to, 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 významnom rozsahu CYP 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 potenciálu zvýšenia nežiaducich reakcií.

Na základe *in vitro* údajov, klinická dôležitosť liekových interakcií s menej účinnými inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimethoprimom) 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 sa môže používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa montelukast vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či sa montelukast/metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dojčiace matky môžu užívať Montelukast Teva granulát, 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 a obsluhovať stroje. Jednotlivci však hlásili ospalosť alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol hodnotený v klinických štúdiách u pacientov s pretrvávajúcou astmou nasledovným spôsobom:

- 10 mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospievajúcich 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 nasledovným spôsobom:

- 4 mg granulát a žuvacie tablety u 1038 pediatrických pacientov vo veku od 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, ktorým bolo podávané placebo:

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelávajúci 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		hyperkinéza
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				ekzematózna dermatitída, vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			smäd	

V klinických štúdiách u obmedzeného počtu pacientov sa počas dlhodobej liečby, 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 počas aspoň 3 mesiacov, 338 počas 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov počas 12 mesiacov alebo dlhšie. Počas dlhodobej liečby sa bezpečnostný profil nezmenil ani u týchto pacientov.

Pri liečbe pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov sa nezmenil bezpečnostný profil liečbou v trvaní do 3 mesiacov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a špecifického názvu nežiaducej reakcie. Kategórie frekvencie boli určené na základe príslušných klinických skúšaní.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie*
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu †	veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	zvýšený sklon ku krvácaniu	zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie	menej časté
	hepatálna eozinofilová infiltrácia	veľmi zriedkavé

Psychiatrické poruchy	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomniá, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor [§])	menej časté
	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, tik	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, záchvat	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), pulmonálna eozinofília	veľmi zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka †, nauzea†, vracanie †	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka †	časté
	podliatina, urtikária, pruritus	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	nodóznny erytém, erythema multiforme	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	enuréza u detí	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia†	časté
	asténia/únava, nevoľnosť, edém,	menej časté
<p>*Kategória frekvencie : Definovaná pre každé pomenovanie nežiaduceho účinku výskytom hláseným v databáze klinických skúšaní: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1000$), veľmi zriedkavé ($<1/10\ 000$).</p> <p>†Tento nežiaduci účinok, hlásený v klinických skúšaní ako veľmi častý u pacientov, ktorí užívali montelukast, bol tiež hlásený ako veľmi častý u pacientov, ktorí užívali placebo.</p> <p>‡Tento nežiaduci účinok, hlásený v klinických skúšaní ako častý u pacientov, ktorí užívali montelukast, bol tiež hlásený ako častý u pacientov, ktorí užívali placebo.</p> <p>§Kategória frekvencie: zriedkavé</p>		

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. Zahrňajú 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. Vo väčšine prípadov predávkovania sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky.

Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky zodpovedali bezpečnostnému profilu montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Manažment 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: antagonistá leukotriénových receptorov, ATC kód: R03D C03

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 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 počiatková odpoveď, hoci počas celého trvania 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (percentuálna zmena v porovnaní s východiskovým stavom pri montelukaste vs. beklometazón, pre 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).

Pediatrická populácia

V 8-týždňovej štúdiu 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 PEFR 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 štúdiu porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inhalačným 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 (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 (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 (priemer najmenších štvorcov) v zmene oproti východiskovej hodnote v % predikovaného 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 s montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v percente dní s použitím β-agonistu bol významný: 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 (priemer najmenších štvorcov) bol významný a to 7,3% s 95% IS 2,9; 11,7.

V 12-týždňovej, placebom kontrolovanej štúdiu s pediatrickými pacientmi vo veku 2 až 5 rokov, podávanie montelukastu 4 mg jedenkrát denne, zlepšilo parametre kontroly astmy v porovnaní

s placebom, bez ohľadu na súčasne podávanú kontrolnú liečbu (inhalačné/nebulizované kortikosteroidy alebo inhalačný/nebulizovaný dinátriumkromoglykát). Šestdesiat 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, placebom kontrolovanej štúdií s pediatrickými pacientmi vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizódami zhoršovania, podávanie montelukastu 4 mg jedenkrát 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 placebom kontrolovanej štúdií u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, ktorí mali intermitentnú astmu, ale nemali perzistujúcu astmu, sa liečba montelukastom podávala počas 12-mesačného obdobia, buď v režime so 4 mg montelukastu jedenkrát denne alebo ako séria 12-dňových cyklov, z ktorých každý začal, keď nastala epizóda intermitentných príznakov. Medzi pacientmi liečenými 4 mg montelukastu alebo pacientmi s 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.

Účinnosť montelukastu u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky podporuje extrapolácia údajov z účinnosti preukázanej u pacientov s astmou vo veku 2 rokov a starších, a je založená na podobných údajoch farmakokinetiky, ako aj predpokladu, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinok lieku sú v podstate podobné medzi týmito populáciami.

V 12-týždňovej štúdií u dospelých sa preukázalo významné zníženie námahovej bronchokonstrikcie (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) (maximálny pokles FEV_1 22,33 % pre montelukast vs. 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV_1 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 FEV_1 18,27 % vs. 26,11 %; čas obnovenia FEV_1 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 citlivých na kyselinu acetylsalicylovú, ktorí dostávali súčasne inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy liečba montelukastom významne zlepšila kontrolu astmy v porovnaní s placebom (zmena FEV_1 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.

Granulátová forma 4-mg je bioekvivalentná k 4-mg žuvacej tablete ak je podaná dospelým nalačno. U pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky, sa dosiahne C_{max} 2 hodiny po podaní 4 mg granulátu. C_{max} je skoro 2-násobne vyššia ako u dospelých užívajúcich 10 mg tabletu. Súbežné podanie jablčného pyré alebo štandardného jedla s vysokým obsahom tukov s granulátom nemalo klinicky významný účinok na farmakokinetiku montelukastu ako je stanovené hodnotou AUC (1225.7 vs 1223.1 ng.hr/ml s jablčným pyré alebo bez neho a 1191.8 vs 1148.5 ng.hr/ml so štandardným jedlom s vysokým obsahom tukov a bez neho).

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 *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.

Charakteristické vlastnosti u 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 na to, 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 (Childovo-Pughovo 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 toxicity na zvieratách 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 myší 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 tumorigénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (Pearlitol 50C)
hydroxypropylcelulóza (Klucel LF)
laurylsíran sodný
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Uchovávané v ílovitoobalených sulfátových / LDPE / Al / Surllyn vreckách v:

Škatuli so 7, 20, 28, 30, 98 vreckami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0479/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 09. augusta 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 06. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Marec 2024