

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Monkasta 4 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje 4 mg montelukastu (vo forme sodnej soli).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá žuvacia tableta obsahuje 1,2 mg aspartámu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Ružové mramorovité okrúhle mierne bikonvexné tablety so skosenými hranami a s nápisom 4 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Monkasta je indikovaná na liečbu astmy ako prídavná liečba u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou až stredne závažnou perzistentnou astmou, ktoré nie sú dostatočne kontrolované inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie „podľa potreby“ β -agonistov s krátkodobým účinkom nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

Monkasta môže byť tiež alternatívnou možnosťou liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou perzistentnou astmou, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažné astmatické záchvaty, ktoré si vyžadovali použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

Monkasta je tiež indikovaná v profylaxii astmy vo veku od 2 rokov a vyššie, ktorej prevládajúcou zložkou je námahou vyvolaná bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

Všeobecné odporúčania

Terapeutický účinok Monkasty na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní Monkasty, keď je ich astma kontrolovaná, ako

aj v obdobiach jej zhoršenia. U pacientov s renálnou insuficienciou alebo miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

Monkasta ako alternatívna možnosť liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre miernu perzistentnú astmu

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

Monkasta 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 terapiu.

Liečba Monkastou vo vzťahu k inej liečbe astmy

Keď sa liečba Monkastou použije ako prídavná terapia k inhalačným kortikosteroidom, Monkasta nemá nahradiť inhalačné kortikosteroidy náhle (pozri časť 4.4).

Pre dospelých a dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších sú k dispozícii 10 mg filmom obalené tablety.

Pediatrická populácia

Monkastu 4 mg žuvacie tablety nepodávajú deťom vo veku menej ako 2 roky. Bezpečnosť a účinnosť montelukastu 4 mg žuvacích tabliet u detí vo veku menej ako 2 roky neboli stanovené.

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

Pre deti, ktoré majú problémy s užívaním žuvacích tabliet, je k dispozícii lieková forma granulát.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú pred prehĺtnutím požiť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby na tento účel pri sebe mali k dispozícii svoju zvyčajnú vhodnú záchrannú liečbu. Ak dôjde k akútnemu záchvatu, má sa použiť inhalačný β -agonista s krátkodobým účinkom. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií β -agonistu s krátkodobým účinkom než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojím lekárom.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii údaje, ktoré by preukazovali, že pri súbežnom užívaní s montelukastom je možné znížiť dávky perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami vrátane montelukastu vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy sprevádzaná klinickými znakmi vaskulitídy zhodujúcimi sa s Churgovým-Strausovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou liečbou. Tieto prípady boli niekedy spojené so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej liečby. Aj napriek tomu, že kauzálny vzťah s antagonizmom leukotriénových receptorov nebol stanovený, majú lekári venovať pozornosť eozinofilii, vaskulitickej vyrážke, zhoršeniu pľúcnych príznakov, srdcovým komplikáciami a/alebo neuropatii vyskytujúcej sa u svojich pacientov. Pacienti, u ktorých dôjde k vzniku týchto príznakov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné postupy.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidných 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 lekára.

Osobitné informácie o niektorých pomocných látkach

Tento liek obsahuje 1,2 mg aspartámu v každej žuvacej tablete. Aspartám je zdrojom fenylalanínu. Pre pacientov s fenylketonúriou (PKU), zriedkavou genetickou poruchou, pri ktorej sa hromadí látka fenylalanín, pretože ju telo nevie správne odstrániť môže byť škodlivý.

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 rutinne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa zmenšila približne o 40 % u ľudí, ktorým sa súbežne podával fenobarbital. Vzhľadom na to, že sa montelukast metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, 2C8 a 2C9 pri podávaní montelukastu súbežne s induktormi CYP 3A4, 2C8 a 2C9 ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín, je najmä u detí potrebná opatrnosť.

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (skúšobný substrát reprezentujúci lieky primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) však preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid).

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je substrátom CYP 2C8 a v menej významnej miere aj 2C9 a 3A4. V klinickej štúdii liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 a 2C9) zvýšil gemfibrozil systémovú expozíciu montelukastu 4,4-násobne. Pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom alebo inými silnými inhibítormi CYP 2C8 sa nevyžaduje úprava

zvyčajného dávkovania montelukastu, avšak lekár si má byť vedomý možného zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií.

Na základe *in vitro* údajov sa klinicky významné liekové interakcie so slabšími inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprim) neočakávajú. Súbežné podávanie montelukastu s itrakonazolom, silným inhibítorom CYP 3A4, nemalo za následok významný vzostup systémovej expozície montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Monkasta sa môže užívať počas gravidity, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

Dojčenie

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

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

Dojčiace matky môžu užívať Monkastu, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast sa v klinických skúšaníach u pacientov s perzistentnou 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 6 až 14 rokov a
- 4 mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov.

Montelukast sa v klinických skúšaníach s pacientmi s intermitentnou astmou hodnotil nasledovne:

- 4 mg granulát a žuvacie tablety u 1 038 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov.

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

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelievajúci pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			smäd

Pri predĺženej liečbe v klinických skúšaníach s obmedzeným množstvom pacientov až do 2 rokov u dospelých pacientov a až do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sa bezpečnostný profil nezmenil.

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

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri užívaní lieku po jeho uvedení na trh sú v tabuľke nižšie uvedené podľa orgánových systémov a špecifického názvu nežiaducej reakcie. Kategórie frekvencie boli určené na základe príslušných klinických štúdií.

Trieda orgánových systémov	Kategórie frekvencie*	Názov nežiaducej reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	infekcia horného dýchacieho traktu†
Poruchy krvi a lymfatického systému	Zriedkavé	zvýšený sklon ku krvácaniu
	Veľmi zriedkavé	trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie
	Veľmi zriedkavé	hepatálna eozinofilná infiltrácia
Psychické poruchy	Menej časté	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnie, somnambulizmus, anxieta, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj tremor [§])
	Zriedkavé	porucha pozornosti, porucha pamäti, tik
	Veľmi zriedkavé	halucinácie, dezorientácia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia
Poruchy nervového systému	Menej časté	závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, záchvat
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	hnačka†, nauzea†, vracanie†
	Menej časté	sucho v ústach, dyspepsia
Poruchy pečene a žľazových ciest	Časté	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)
	Veľmi zriedkavé	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka†
	Menej časté	podliatina, urtikária, pruritus
	Zriedkavé	angioedém
	Veľmi zriedkavé	nodózný erytém, multiformný erytém

Trieda orgánových systémov	Kategórie frekvencie*	Názov nežiaducej reakcie
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	pyrexia†
	Menej časté	asténia/únava, celková nevoľnosť, edém
*Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa výskytu hláseného v databáze klinických skúšaní: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). †Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo. ‡Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo. § 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 dlhodobých štúdiách astmy sa montelukast podával dospelým pacientom v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Po uvedení lieku na trh a v klinických štúdiách s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne 61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne nálezy sa zhodovali s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. U väčšiny hlásených prípadov predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám.

Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Manažment predávkovania

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom. Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatiká, antagonisty leukotriénových receptorov, ATC kód: R03DC03.

Mechanizmus účinku

Cysteinyl-leukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na

cysteinyl-leukotriénové receptory (CysLT), ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a majú účinky na dýchacie cesty zahŕňajúce bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, cievnu permeabilitu a mobilizáciu eozinofilov.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD₄ už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β -agonistom bol aditívny k bronchodilatácii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala ranú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 až 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil klinickú kontrolu astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách u dospelých pacientov preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV₁ (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % vs 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania β -agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1 % vs -4,6 %). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných astmatických príznakov bolo signifikantne väčšie ako pri placebe.

Štúdie u dospelých pacientov preukázali schopnosť montelukastu prispieť ku klinickému účinku inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV₁ v % oproti východiskovej hodnote pre inhalačný beklometazón plus montelukast oproti beklometazónu: 5,43 % oproti 1,04 %; použitie β -agonistu: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 μ g dvakrát denne s nastavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote pre montelukast oproti beklometazónu: 7,49 % oproti 13,3 %; použitie β -agonistu: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobné klinické odpovede (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV₁ o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu a zároveň približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov zlepšil montelukast 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom ukazovatele kontroly astmy bez ohľadu na súbežnú terapiu kontrolórom (kortikosteroidy na inhaláciu/rozprašovanie alebo dinátriumkromoglykát na inhaláciu/rozprašovanie). Šesťdesiat percent pacientov neužívalo inú terapiu kontrolórmí. Montelukast v porovnaní s placebom zlepšil denné príznaky (zahŕňajúce kašeľ, piskot, ťažkosti s dýchaním a obmedzenie aktivity) a nočné príznaky. Montelukast v porovnaní s placebom znížil tiež užívanie β -agonistov „podľa potreby“ a záchrannú terapiu kortikosteroidmi pri zhoršení astmy. Pacienti užívalí montelukast boli viac dní bez astmy ako pacienti, ktorí užívali placebo. Terapeutický účinok sa dosiahol po prvej dávke.

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

V placebom kontrolovanej štúdii 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 jedenkrát denne alebo ako séria

12-dňových cyklov, z ktorých každý začal, keď nastala epizóda intermitentných príznakov. Medzi pacientmi liečenými 4 mg montelukastu alebo placebo 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 štúdii u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebo významne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,71 % vs. 4,16 %; zmena dopoludňajšieho PEFr oproti východiskovej hodnote 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) a znížil použitie β -agonistu „podľa potreby“ (zmena oproti východiskovej hodnote -11,7 % vs. +8,2 %).

V 12-mesačnej štúdii porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inhalačným flutikazónom na kontrolu astmy u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov s miernou perzistentnou astmou nebol montelukast menej účinný v porovnaní s flutikazónom pri zvyšovaní percenta dní bez záchranej liečby (rescue-free days, RFD) astmy, čo bol primárny cieľový ukazovateľ. Počas 12-mesačnej doby liečby sa priemerné percento RFD astmy zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine s montelukastom a zo 60,9 na 86,7 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) vo zvýšení percenta RFD astmy bol štatisticky významný (-2,8 s 95 % IS -4,7; -0,9), ale v rámci rozsahu, ktorý bol vopred definovaný ako klinicky nie menej účinný. Montelukast aj 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 významná: rovná 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 priemerov najmenších štvorcov bol významný: 7,3 % s 95 % IS 2,9; 11,7.

Významný pokles bronchokonstrikcie vyvolanej telesnou námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bol preukázaný v 12-týždňovej štúdii u dospelých (maximálny pokles FEV₁ 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5 % bol 44,22 min pre montelukast oproti 60,64 min pre placebo). Tento účinok bol konzistentný počas celých 12 týždňov trvania štúdie. Pokles EIB sa preukázal aj v krátkodobej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5 % bol 17,76 min pre montelukast oproti 27,98 min pre placebo). V oboch štúdiách sa účinok preukázal na konci dávkovacieho intervalu jedenkrát denne.

U astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú súbežne užívajúcich inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy viedla liečba montelukastom v porovnaní s placebo k významnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,55 % vs. -1,74 % a pokles celkového použitia β -agonistu oproti východiskovej hodnote -27,78 % vs. 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Montelukast sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Po podaní 10 mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná strava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max} . Bezpečnosť a účinnosť sa dokázala v klinických štúdiách, kde sa 10 mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardné jedlo ju zníži na 63 %.

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

Distribúcia

Montelukast sa vo viac než 99 % viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8 - 11 litrov. Štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu vo všetkých ďalších tkanivách 24 hodín po podaní minimálne.

Biotransformácia

Montelukast je extenzívne metabolizovaný. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí sa plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedali detegovať.

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 itakonazol, inhibitor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých jedincov, ktorí dostávali denne 10 mg montelukastu. Na základe výsledkov *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické koncentrácie montelukastu v plazme neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Podiel metabolitov na terapeutickom účinku montelukastu je minimálny.

Eliminácia

Plazmatický klírens montelukastu je u zdravých dospelých priemerne 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa v priebehu 5 dní vylúčilo stolicou 86 % rádioaktívne značenej dávky a močom sa vylúčilo < 0,2 % rádioaktívne značenej dávky. Spolu s hodnotami perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľou.

Charakteristiky u pacientov:

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov, ani u pacientov s miernou až stredne závažnou hepatálnou insuficienciou. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľčovými cestami, nepredpokladá sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike montelukastu u pacientov so závažnou hepatálnou insuficienciou (Child-Pughovo skóre > 9).

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobkoch odporúčanej dávky u dospelých osôb) sa pozoroval pokles plazmatických koncentrácií teofylínu. Tento účinok sa nepozoroval pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali mierne biochemické zmeny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov v sére, ktoré mali prechodný charakter. Medzi znaky toxicity u zvierat patrilo zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha iónov. Tieto sa vyskytli v dávkach, ktoré boli >17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. U opíc sa nežiaduce účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (> 232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke). V štúdiách na zvieratách montelukast neovplyvnil plodnosť ani reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu viac než 24-násobne. V štúdii samičej plodnosti u potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň (> 69-násobok klinickej systémovej expozície) sa zaznamenal mierny pokles hmotnosti mláďat. V štúdiách na králikoch sa v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii > 24-násobku klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke. U potkanov sa žiadne abnormality nepozorovali. Zistilo sa, že montelukast prestupuje placentovou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazových perorálnych dávkach sodnej soli montelukastu až do 5 000 mg/kg u myší a potkanov (15 000 mg/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov), čo bola maximálna testovaná dávka, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka je ekvivalentná 25 000 násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelého človeka (vychádzajúc z hmotnosti dospelého pacienta 50 kg).

Zistilo sa, že montelukast v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne > 200-násobok vychádzajúc zo systémovej expozície) nie je u myší fototoxický s UVA, UVB alebo viditeľnými svetelnými spektrami.

Montelukast nebol ani mutagénny v *in vitro* a v *in vivo* testoch, ani tumorogénny u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
hydroxypropylcelulóza
aspartám (E951)
červený oxid železitý (E172)
čerešňová aróma (obsahujúca triacetín (E1518))
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister, veľkosti balenia: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 alebo 200 žuvacích tabliet v škatuľke.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0116/11-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. februára 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. mája 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Február 2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (www.sukl.sk).