

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelukast Viatris 4 mg žvýkácí tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkácí tableta obsahuje sodnou sůl montelukastu, odpovídající 4 mg montelukastu.

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna žvýkácí tableta obsahuje 2 mg aspartamu (E 951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta

Bílá nebo téměř bílá, oválná, bikonvexní tableta (o velikosti 9,5 mm x 4,9 mm) s vyraženým “M” na jedné straně a “MS1” na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů ve věku 2 až 5 let s mírným až středně těžkým přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnuta inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů “podle potřeby” neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg může být rovněž použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů ve věku od 2 do 5 let s mírným přetrvávajícím astmatem bez závažných astmatických záchvatů v nedávné anamnéze, které by vyžadovaly použití perorálních kortikosteroidů, a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg je rovněž indikován k profylaxi astmatu pro pacienty od 2 let a starších, kde je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek musí být podáván pediatrickým pacientům pod dozorem dospělé osoby.

Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let je jedna 4 mg žvýkácí tableta jednou denně, která se užívá večer.

U této věkové skupiny není třeba žádná úprava dávkování. Léková forma žvýkácích tablet se nedoporučuje do věku 2 let. Tablety je třeba před spolknutím rozžvýkat. U dětí, které mají problémy s příjmem žvýkácích tablet, jsou obvykle k dispozici jiné lékové formy např. granule.

Obecná doporučení:

Terapeutické účinky montelukastu na parametry zvládnání astmatu se projeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby v užívání přípravku Montelukast Viatris 4 mg pokračovali i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení.

U pacientů s renální insuficiencí ani u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. O pacientech se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg jako alternativní léčebná možnost nahrazující nízké dávky inhalačních kortikosteroidů pro mírné perzistující astma:

Montelukast není doporučen jako monoterapie pacientů se středně závažným přetrvávajícím astmatem. Použití montelukastu jako alternativní možnosti k léčbě inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách u dětí s mírným přetrvávajícím astmatem přichází v úvahu pouze u pacientů, kteří v nedávné anamnéze nemají závažné astmatické záchvaty, které vyžadovaly podání perorálního kortikosteroidu, a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni používat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.1). Mírné přetrvávající astma je definováno jako astmatické symptomy vyskytující se více než jednou týdně, ale méně než jednou denně, noční symptomy více než dvakrát měsíčně, ale méně než jednou týdně, plicní funkce mezi záchvaty normální. Pokud se následně (obvykle během jednoho měsíce) nedosáhne uspokojivého zvládnutí astmatu, je nutno zvážit potřebu dodatečné nebo jiné protizánětlivé léčby založené na krokovém schématu léčby astmatu. Pacienty je nutno s ohledem na zvládnání astmatu pravidelně kontrolovat.

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg jako profylaxe astmatu u pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let, u kterých je převažujícím projevem bronchokonstrikce vyvolaná fyzickou zátěží:

U pediatrických pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 5 let může být námahou vyvolaná bronchokonstrikce převažujícím projevem persistentního astmatu, které vyžaduje léčbu inhalačními kortikoidy. Pacienti musí být po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem vyhodnoceni. Pokud se nedosáhne uspokojivé odpovědi na léčbu, musí být zvážena přídatná nebo odlišná léčba.

Léčba přípravkem Montelukast Viatris 4 mg v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu.

Pokud se léčba montelukastem používá jako doplňková terapie k inhalačním kortikosteroidům, nesmí se inhalační kortikosteroidy přípravkem Montelukast Viatris 4 mg nahradit náhle (viz bod 4.4).

Pro dospělé a dospívající od 15 let věku jsou k dispozici 10 mg potahované tablety.

Pediatrická populace

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg, žvýkácí tablety nepodávejte dětem mladším 2 let. Bezpečnost a účinnost 4mg žvýkácích tablet montelukastu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Pro pediatrické pacienty od 6 do 14 let věku jsou k dispozici 5mg žvýkácí tablety.
Pro pediatrické pacienty od 2 do 5 let věku jsou k dispozici 4mg žvýkácí tablety.

Způsob podání

Perorální podání.

Pokud se užívá s jídlem, přípravek Montelukast Viatrix 4 mg se má užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčbě akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci po ruce. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalačních krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Montelukast nesmí být náhle nahrazen inhalačními nebo perorálními kortikosteroidy.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze dávku perorálních kortikosteroidů při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churg-Straussovým syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy byly občas spojeny se snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Přestože možná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla potvrzena, lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatie. Pacienti, u kterých se tyto symptomy vyvinou, musí být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

U všech věkových skupin užívajících montelukast byly hlášeny neuropsychiatrické příhody, jako jsou změny chování, deprese a sebevražedné chování (viz bod 4.8). Tyto symptomy mohou být závažné a mohou přetrvávat, pokud není léčba vysazena. Proto, pokud se během léčby objeví neuropsychiatrické symptomy, má být léčba montelukastem ukončena. Doporučte pacientům a/nebo ošetřujícím osobám, aby si dávali pozor na neuropsychiatrické příhody, a poučte je, aby v případě výskytu těchto změn chování informovali svého lékaře.

Léčba montelukastem nemá vliv na to, že pacientům s astmatem vyvolaným kyselinou acetylsalicylovou je nutné zabránit v užívání kyseliny acetylsalicylové a dalších nesteroidních protizánětlivých léčiv.

Přípravek Montelukast Viatrix 4 mg obsahuje aspartam a sodík

Aspartam se po perorálním podání hydrolyzuje v gastrointestinálním traktu. Jedním z hlavních produktů

hydrolyzy je fenylalanin. Pacienti s fenylketonurií mají vzít v úvahu, že jedna 4mg žvýkáci tableta obsahuje fenylalanin v množství odpovídajícím 1,12 mg fenylalaninu v jedné dávce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat s jinými terapiemi rutinně používanými při profylaxi a chronické léčbě astmatu. Ve studiích lékových interakcí neměla doporučená klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednizon, prednizolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethisteron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

Plocha pod křivkou plazmatických koncentrací (AUC) montelukastu byla u subjektů, kterým byl současně podáván fenobarbital, snížena přibližně o 40 %. Jelikož je montelukast metabolizován CYP 3A4, 2C8 a 2C9 je, zejména u dětí, potřebná opatrnost při jeho podávání spolu s induktory CYP 3A4, 2C8 a 2C9 jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

In vitro studie prokázaly, že montelukast je účinným inhibítoem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací reprezentant substrátu léčiv metabolizovaných převážně CYP 2C8) však prokázala, že montelukast CYP 2C8 *in vivo* neinhibuje. U montelukastu se tudíž nepředpokládá, že by metabolismus léčiv metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu) výrazně narušoval.

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem pro CYP 2C8, a do menší míry také 2C9 a 3A4. V klinických studiích lékových interakcí zahrnujících montelukast a gemfibrozil (inhibitor CYP 2C8 a 2C9) zvyšoval gemfibrozil systémovou expozici montelukastu 4,4-krát. Není nutná žádná rutinní úprava dávkování montelukastu při současném podávání s gemfibrozilem nebo jinými silnými inhibitory CYP 2C8, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Na základě *in vitro* údajů se klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprim) nepředpokládají. Současné podávání montelukastu s itrakonazolem, silným inhibítoem CYP3A4, nevedlo k žádnému významnému zvýšení systémové expozice montelukastu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky, pokud jde o vliv na graviditu nebo vývoj embrya/plodu.

Dostupné údaje z publikovaných prospektivních a retrospektivních kohortových studií hodnotících vážné vrozené vady neprokázaly riziko jejich vzniku spojené s podáváním montelukastu těhotným ženám. Dostupné studie mají metodologická omezení, včetně malé velikosti zkoumaného vzorku, v některých studiích retrospektivní sběr dat a nekonzistentnost porovnávané skupiny.

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg lze v těhotenství užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

Kojení

Studie na potkanech ukázaly, že se montelukast vylučuje do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se

montelukast vylučuje do lidského mléka.

Přípravek Montelukast Viatris 4 mg mohou kojící matky užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích na pacientech s perzistentním astmatem hodnocen následovně:

- 10 mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých a dospívajících pacientů ve věku 15 let a starších,
- 5 mg žvýkácké tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let a
- 4 mg žvýkácké tablety na 851 pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let.

Montelukast byl v klinické studii na pacientech s intermitentním astmatem hodnocen následovně:

- 4 mg granule a žvýkácké tablety u 1 038 pediatrických pacientů od 6 měsíců do 5 let věku

Následující nežádoucí účinky související s léčivem byly u pacientů léčených montelukastem v klinických studiích hlášeny často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti od 15 let věku (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatrickí pacienti od 6 do 14 let věku (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatrickí pacienti od 2 do 5 let věku (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň

Při dlouhodobé léčbě omezeného počtu pacientů v rámci klinických studií trvajících u dospělých až 2 roky a až 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let se bezpečnostní profil nezměnil.

Kumulativně bylo montelukastem léčeno 502 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let po dobu alespoň

3 měsíců, 338 po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Bezpečnostní profil se u těchto pacientů během dlouhodobé léčby rovněž nezměnil.

Postmarketingové sledování

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a pod specifickým názvem odpovídající kategorie v následující tabulce. Frekvence výskytu byla odhadnuta na základě relevantních klinických studií.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence výskytu *
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích ¹	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	zvýšená tendence ke krvácení	Vzácné
	trompocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe	Méně časté
	infiltrace jater eozinofily	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního nebo nepřátelského chování, deprese, psychomotorická hyperaktivita (včetně podráždění, neklidu, tremor [§])	Méně časté
	poruchy pozornosti, poruchy paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování (sebevražedné sklony), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závrať, ospalost, parestezie/hypoestezie, záchvaty	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	Churg-Straussově Syndrom (CSS) (viz bod 4.4), plicní eozinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem ² , nauzea ² , zvracení ²	Časté
	sucho v ústech, dyspepsie	Méně časté
Poruchy jater a žlučových cest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	Časté
	hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater)	Very Vzácné

Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, pruritus	Méně časté
	angioedém	Vzácné
	erythema nodosum, erythema multiforme	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, myalgie včetně svalových křečí	Méně časté
Poruchy ledvin a močových cest	enuréza u dětí	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie ²	Časté
	astenie/únava, malátnost, edém	Méně časté
<p>* Frekvence výskytu: Definované pro každý nežádoucí účinek podle incidence uvedené v databázi klinických studií: Velmi časté ($\geq 1/10$), Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).</p> <p>¹ Tento nežádoucí účinek, uváděný jako velmi časté u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako velmi častý u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích placebo.</p> <p>² Tento nežádoucí účinek, hlášen jako častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako častý u pacientů, kteří dostávali v klinických studiích placebo.</p> <p>§ Kategorie četnosti: vzácné</p>		

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Při studiích chronického astmatu byl montelukast podáván dospělým pacientům po dobu 22 týdnů v dávkách do 200 mg/den a v krátkodobých studiích v dávkách až do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

Po uvedení na trh a během klinických hodnocení byly hlášeny případy akutního předávkování montelukastem. Tyto případy zahrnují hlášení o dospělých a dětech s dávkou až 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u dítěte ve věku 42 měsíců). Klinické a laboratorní nálezy byly v souladu s bezpečnostním profilem u dospělých a pediatrických pacientů. Většina hlášení o předávkování nezahrnovala žádné nežádoucí účinky.

Příznaky předávkování

Nejčastější nežádoucí účinky byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, ospalost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Léčba předávkování

Neexistují žádné specifické informace o léčbě předávkování montelukastem. Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté leukotrienových receptorů, ATC kód: R03DC03

Mechanismus účinku

Cysteinyl-ové leukotrieny (LTC₄, LTD₄ a LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, například z žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory, které se nacházejí v dýchacích cestách člověka a které ovlivňují fungování dýchacích cest, včetně bronchokonstrikce, sekrece hlenu, cévní permeability a zmnožení eozinofilů.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT1. V klinických hodnoceních montelukast inhibuje bronchokonstrikci navozenou inhalovanými LTD₄ v dávkách pouhých 5 mg. Bronchodilatace byla pozorována do 2 hodin po perorálním podání. Bronchodilatační účinek navozený β-agonistou byl k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem aditivní. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eozinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu). U dospělých a pediatrických pacientů od 2 do 14 let věku, montelukast v porovnání s placebem snižoval počty eozinofilů v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně, v porovnání s placebem, vykázal významná zlepšení ranní FEV₁ (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechové rychlosti (PEFR) (změna výchozích hodnot 24,5 litrů/min oproti 3,3 litrů/min) a významné snížení celkové spotřeby β-agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení pacienty hlášených skór denních a nočních astmatických symptomů bylo významně lepší než u placeba.

Studie na dospělých prokázaly u montelukastu schopnost adice ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV₁ pro inhalační beklometason plus montelukast v porovnání s beklometasonem: 5,43 % oproti 1,04 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β-agonisty: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometasonem (200 µg dvakrát denně s využitím spaceru) prokázal montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie beklometason poskytoval vyšší průměrný léčebný účinek (% změny výchozích hodnot FEV₁ u

montelukastu v porovnání s beklometasonem: 7,49 % oproti 13,3 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β -agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometasonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV1 přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let zlepšoval montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem parametry zvládnutí astmatu bez ohledu na současnou základní antiastmatickou léčbu (inhalační/nebulizované kortikosteroidy nebo inhalační/nebulizovaný kromoglykát sodný). Šedesát procent pacientů neužívalo žádnou další základní léčbu. Montelukast v porovnání s placebem zlepšoval denní symptomy (včetně kašle, sípání, potíží s dechem a omezení aktivity) a noční symptomy. Montelukast v porovnání s placebem rovněž snižoval používání β -agonistů „podle potřeby“ a záchranné léčby kortikosteroidy v důsledku zhoršení astmatu. U pacientů léčených montelukastem bylo více dnů bez astmatu než u pacientů léčených placebem. Léčebného účinku se dosáhlo po první dávce.

Ve 12měsíční placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let s mírným astmatem a epizodickými exacerbacemi montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem významně ($p \leq 0,001$) snižoval roční výskyt exacerbací astmatu (1,60 exacerbací oproti 2,34 exacerbací), [exacerbace je definována jako ≥ 3 po sobě jdoucí dny s denními symptomy vyžadujícími použití β -agonisty nebo kortikosteroidů (perorálně nebo inhalačně) nebo hospitalizaci kvůli astmatu]. Procento snížení ročního výskytu exacerbací bylo 31,9 %, s 95% intervalem spolehlivosti 16,9, 44,1.

V placebem kontrolované studii u pediatrických pacientů od 6 měsíců do 5 let věku s intermitentním astmatem, ale nikoli s perzistentním astmatem, byla po dobu 12 měsíců podávána léčba montelukastem, buď v režimu 4 mg jednou denně, nebo jako série 12denních léčebných kúr, které byly vždy zahájeny při nástupu epizody intermitentních symptomů. Mezi pacienty léčenými montelukastem v dávce 4 mg nebo placebem nebyl pozorován žádný rozdíl v počtu astmatických epizod kulminujících jako astmatický záchvat vyžadující použití zdrojů na zdravotní péči, jako je neplánovaná návštěva lékaře, pohotovosti nebo nemocnice, nebo léčba perorálními, intravenózními nebo intramuskulárními kortikosteroidy.

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (změna výchozích hodnot FEV1 8,71 % oproti 4,16 %; změna výchozích hodnot dopolední PEFr 27,9 litrů/min oproti 17,8 litrů/min) a snižoval používání β -agonistů „dle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Ve 12měsíční studii porovnávací účinnost montelukastu s inhalačním flutikazonem na zvládnutí astmatu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let s mírným přetrvávajícím astmatem nebyl montelukast při zvyšování procenta dní bez záchranné antiastmatické medikace (rescue-free days, RFDs), což je primární kritérium účinnosti (primary endpoint), horší než flutikason. V průměru za celou dobu

12 měsíců léčby se procento dnů bez záchranné antiastmatické medikace zvýšilo z 61,6 na 84,0 ve skupině léčené montelukastem a z 60,9 na 86,7 ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení procenta dnů bez záchranné antiastmatické medikace získaný metodou nejmenších čtverců byl statisticky významný (-2,8 s 95% intervalem spolehlivosti -4,7, -0,9), nicméně v limitu, který byl předem definován jako klinicky nikoli horší.

Jak montelukast, tak flutikazon rovněž během 12měsíčního období léčby zlepšovaly zvládnání astmatu s ohledem na sekundární proměnné:

FEV₁ se zvýšilo z 1,83 litru na 2,09 litru ve skupině léčené montelukastem a z 1,85 litru na 2,14 litru ve skupině léčené flutikazonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení FEV₁ získaný metodou nejmenších čtverců byl -0,02 litru s 95% intervalem spolehlivosti -0,06 – 0,02. Střední hodnota zvýšení výchozí hodnoty predikovaného FEV₁ v % byla 0,6 % ve skupině léčené montelukastem a 2,7 % ve skupině léčené flutikazonem. Rozdíl ve středních hodnotách změny výchozích hodnot predikovaného FEV₁ v % získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: -2,2 % s 95% intervalem spolehlivosti -3,6, -0,7.

Procento dnů, kdy byl použit β -agonista se ve skupině léčené montelukastem snížilo z 38,0 na 15,4 a z 38,5 na 12,8 ve skupině léčené flutikazonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě procenta dnů, kdy byl použit β -agonista, získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 2,7 s 95% intervalem spolehlivosti 0,9, 4,5.

Procento pacientů s astmatickým záchvatem (astmatický záchvat je definován jako období zhoršení astmatu, které vyžaduje léčbu perorálními steroidy, neplánovanou návštěvu lékaře, pohotovosti nebo hospitalizaci) bylo ve skupině léčené montelukastem 32,2 a ve skupině léčené flutikazonem 25,6; odds ratio (95% interval spolehlivosti) je významný: roven 1,38 (1,04, 1,84).

Procento pacientů, kteří během studie systémově užívali (zejména perorálně) kortikosteroid bylo ve skupině léčené montelukastem 17,8 % a ve skupině léčené flutikazonem 10,5 %. Rozdíl mezi skupinami získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 7,3 % s 95% intervalem spolehlivosti 2,9; 11,7.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých (maximální pokles FEV₁ 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl 44,22 min oproti 60,64 min). Tento účinek byl během 12 týdnů trvání studie setrvalý. Snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo rovněž prokázáno v krátkodobé studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 do 14 let (maximální pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV₁ s odchylkou do 5 % byl 17,76 min oproti 27,98 min). Účinek v obou studiích byl prokázán na konci dávkovacího intervalu jednou denně.

U astmatických pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou současně léčených inhalačními a/nebo perorálními kortikosteroidy vedla léčba montelukastem v porovnání s placebem k významnému zlepšení zvládnání astmatu (změna výchozích hodnot FEV₁ 8,55 % oproti -1,74 % a pokles z výchozích hodnot celkového používání β -agonistů -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10mg potahovaných tablet se u dospělých na lačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne 3 hodiny (T_{max}) po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou běžným jídlem ovlivněny. Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických hodnoceních, kde 10mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

V případě 5mg žvýkacích tablet se u dospělých na lačno C_{max} dosáhne 2 hodiny po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 73 %, přičemž běžné jídlo ji sníží na 63 %.

Po podání 4mg žvýkacích tablet pediatrickým pacientům ve věku 2 až 5 let na lačno se C_{max} dosáhne 2 hodiny po podání. Střední hodnota C_{max} je o 66 % vyšší, zatímco střední hodnota C_{min} je nižší než u dospělých, kterým se podávají 10mg tablety.

Distribuce

Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech provedené s radioaktivně značeným montelukastem ukazují na minimální prostup hematoencefalickou bariérou. Navíc byly koncentrace radioaktivně značeného materiálu 24 hodin po podání dávky ve všech ostatních tkáních minimální.

Biotransformace

Montelukast je rozsáhle metabolizován. Ve studiích s terapeutickými dávkami jsou u dospělých a dětí v rovnovážném stavu plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu nedetekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem metabolismu montelukastu. K metabolismu dále v malé míře přispívají CYP 3A4 a 2C9. Bylo nicméně prokázáno, že itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nevede ke změně farmakokinetických proměnných montelukastu u zdravých pacientů léčených 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků s lidskými jaterními mikrozomy, neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19, or 2D6. Podíl metabolitů na terapeutický účinek montelukastu je minimální.

Eliminace

Plazmatická clearance montelukastu dosahuje u zdravých dospělých v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce radioaktivně značeného montelukastu se 86 % radioaktivity zjistilo v 5denním sběru stolice, přičemž v moči bylo zjištěno < 0,2 %. Ve spojení s odhady perorální biologické dostupnosti montelukastu to ukazuje na skutečnost, že montelukast a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně žlučí.

Vlastnosti u pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně závažnou nedostatečností jater není úprava dávky potřebná. Studie na pacientech s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny. V důsledku skutečnosti, že montelukast a jeho metabolity jsou eliminovány žlučí, se u pacientů s poruchou funkce ledvin potřeba úpravy dávky nepředpokládá. O farmakokinetice montelukastu u pacientů se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje (Child-Pughovo skóre >9).

Při vysokých dávkách montelukastu (20ti a 60ti násobek doporučené dávky pro dospělé) byl pozorován pokles plazmatických koncentrací theofylinu. Tento účinek nebyl při doporučené dávce 10 mg jednou denně pozorován.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány menší sérové biochemické změny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Projevy toxicity u zvířat představovaly zvýšenou sekreci slin, gastrointestinální symptomy, řídkou stolicí a iontovou nerovnováhu. K těmto jevům docházelo při dávkách, které dávaly > 17násobek systémové expozice pozorované při klinickém

dávkování. U opic se nežádoucí účinky objevily při dávkách od 150 mg/kg/den (> 232násobek systémové expozice pozorované při klinické dávce). Ve studiích na zvířatech montelukast při systémové expozici přesahující klinickou systémovou expozici více než 24násobně neovlivňoval fertilitu ani reprodukční schopnosti. Ve studii samičí plodnosti na potkanech v dávkách 200 mg/kg/den (>69násobek klinické systémové expozice) byl zaznamenán mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat. Ve studiích na králících byla, v porovnání s kontrolními zvířaty, při systémové expozici více než 24násobně přesahující klinickou systémovou expozici pozorovaná vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši, respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaheno ke hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Bylo zjištěno, že montelukast není pro myši při dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice) fototoxický při UVA, UVB nebo viditelném světle.

Montelukast nebyl při *in vitro* a *in vivo* testech na hlodavcích ani mutagenní, ani nevedl k rozvoji nádorů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelózy

Magnesium-stearát

Natrium-lauryl-sulfát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Aspartam (E 951)

Třešňové aroma (obsahuje kukuřičný maltodextrin, benzylalkohol (E 1519), triethyl-citrát (E 1505))

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistry: 3 roky

HDPE lahvičky: 3 roky. Po otevření spotřebujte do 100 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PE-Al blistry v balení po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 nebo 200 žvýkacích tabletách.

PA/Al/PVC-Al blistry v balení po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 nebo 200 žvýkacích tabletách.

PA/Al/PE-Al perforované jednodávkové blistry v papírové krabičce v balení po 28x1 žvýkací tabletě.

PA/Al/PVC-Al perforované jednodávkové blistry v papírové krabičce v balení po 28x1 žvýkací tabletě.

Bílé HDPE lahvičky s bílým neprůhledným PP víčkem, uvnitř lahvičky s absorpční vatou a vysoušedlem v balení po 28, 56, 100, 112, 200 nebo 500 žvýkacích tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublin 15
Dublin, Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

14/234/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 3. 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 18. 10. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 9. 2025