

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Monkasta 4 mg žvýkáci tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáci tableta obsahuje montelukastum 4 mg (ve formě montelukastum natriicum).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna žvýkáci tableta obsahuje 1,2 mg aspartamu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta.

Růžové, mramorované, kulaté, mírně bikonvexní tablety se zkosenými hranami a s označením 4 na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Monkasta je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u pacientů ve věku 2 až 5 let s mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, které není adekvátně kontrolováno inhalačními kortikosteroidy a u kterých krátkodobě působící β -agonisté podávání „podle potřeby“ neposkytují adekvátní klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek Monkasta může rovněž být použit jako alternativní léčba k nízkodávkovým inhalačním kortikosteroidům pro pacienty ve věku 2 až 5 let s mírným přetrvávajícím astmatem bez závažných astmatických záchvatů v anamnéze, kteří by vyžadovali perorální užívání kortikosteroidů, a u kterých bylo zjištěno, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Přípravek Monkasta je též indikován při profylaxi astmatu u dětí ve věku 2 let a více, při kterém je převažující složkou bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou námahou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tento léčivý přípravek musí být dítěti podáván pod dozorem dospělé osoby.

Doporučená dávka přípravku u pediatrických pacientů ve věku od 2 do 5 let je jedna 4mg žvýkáci tableta jednou denně, která se užívá večer. Pokud se užívá ve spojitosti s jídlem, přípravek Monkasta se musí užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. V této věkové skupině není úprava dávkování nutná.

Obecná doporučení

Terapeutický účinek přípravku Monkasta na parametry zvládnutí astmatu nastává během jednoho dne. Pacientům se doporučuje, aby v užívání přípravku Monkasta pokračovali, i když je jejich astma pod kontrolou, stejně tak jako během období zhoršení astmatu.

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. Neexistují žádné údaje o pacientech s těžkou poruchou funkce jater. Dávkování je stejné u mužů i žen.

Přípravek Monkasta je alternativou podávání nízkodávkových inhalačních kortikosteroidů při mírném přetrvávajícím astmatu

Montelukast se nedoporučuje jako monoterapie u pacientů se středně závažným přetrvávajícím astmatem. Užívání montelukastu jako alternativy nízkodávkových inhalačních kortikosteroidů u dětí s mírným přetrvávajícím astmatem se má uvažovat pouze u pacientů bez závažných záchvatů astmatu v nedávné anamnéze, které by vyžadovaly použití perorálních kortikosteroidů, a u kterých bylo zjištěno, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.1). Mírné přetrvávající astma se definuje jako příznaky astmatu projevující se častěji než jednou týdně, avšak méně často než jednou denně, noční příznaky častěji než dvakrát za měsíc, avšak méně často než jednou týdně, při normální funkci plic mezi epizodami záchvatů. Pokud se při následném sledování (obvykle během jednoho měsíce) nepozoruje uspokojivé potlačení astmatu, je třeba vyhodnotit potřebu některé přídavné nebo jiné protizánětlivé terapie na základě postupného systému terapie astmatu. Pacienti mají být periodicky hodnoceni z hlediska kontroly astmatu.

Přípravek Monkasta jako profylaxe astmatu u dětí ve věku 2 až 5 let, při kterém je převažující složkou bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou námahou

U pacientů ve věku 2 až 5 let může být bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou námahou převažujícím projevem persistentního astmatu, který vyžaduje léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pacienti mají být po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem přehodnoceni. Pokud není dosaženo dostatečné odpovědi, je třeba zvážit doplňkovou nebo jinou léčbu.

Terapie přípravkem Monkasta ve vztahu k ostatním způsobům léčby astmatu

Pokud se léčba přípravkem Monkasta užívá jako přídavná terapie k inhalačním kortikosteroidům, přípravek Monkasta nemá být náhle použit jako náhrada inhalačních kortikosteroidů (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Monkasta 4 mg žvýkáci tablety dětem ve věku do 2 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Monkasta 4 mg žvýkáci tablety u dětí ve věku méně než 2 roky nebyla dosud stanovena.

Žvýkáci tablety 5 mg jsou určeny pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let.

Pro děti, které mají problémy s příjmem žvýkácích tablet, je k dispozici léková forma granule.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je potřeba před polknutím rozžvýkat.

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

Pacientům se má doporučit, aby nikdy neužívali perorální montelukast pro léčbu akutních záchvatů astmatu, a aby pro tento účel udržovali v pohotovosti svou obvyklou příslušnou záchrannou medikaci. Pokud dojde k akutnímu záchvatu, je třeba použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pacienti se mají co nejdříve poradit se svým lékařem, pokud potřebují více inhalací krátkodobě působících β -agonistů, než je obvyklé.

Montelukast se nemá náhle používat jako substituce inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů.

Neexistují žádné údaje dokazující, že při souběžném podávání montelukastu lze snížit dávky perorálních kortikosteroidů.

Ve vzácných případech mohou pacienti léčení antiastmatickými prostředky včetně montelukastu zaznamenat systémovou eozinofilii, někdy s klinickými známkami vaskulitidy konzistentními s Churg-Strauss syndromem - stavem, který se často léčí systémovou léčbou kortikosteroidy. Tyto případy se někdy objevily v souvislosti se snížením nebo vysazením perorální terapie kortikosteroidy. Ačkoliv příčinná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla prokázána, lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatie. Pacienti, u kterých se vyvinou tyto symptomy, mají být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

Léčba montelukastem nemění potřebu pacientů s astmatem citlivým na aspirin vyhnout se použití aspirinu a dalších nesteroidních protizánětlivých léků.

U všech věkových skupin užívajících montelukast byly hlášeny neuropsychiatrické příhody jako jsou změny chování, deprese a sebevražedné chování (viz bod 4.8). Tyto příznaky mohou být závažné a mohou přetrvávat, pokud není léčba vysazena. Proto, pokud se během léčby objeví neuropsychiatrické příznaky, 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.

Zvláštní informace o některých složkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,2 mg aspartamu v jedné žvýkací tabletě. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat společně s jinými rutinně používanými způsoby léčby při profylaxi a chronické léčbě astmatu. Ve studiích lékových interakcí neměla doporučená klinická dávka montelukastu žádné klinicky důležité účinky na farmakokinetiku následujících léčiv: theofylin, prednison, prednisolon, perorální antikoncepční prostředky (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

Plocha pod křivkou koncentrace montelukastu v krevní plazmě (AUC) byla snížena zhruba o 40 % u osob, které souběžně užívaly fenobarbital. Jelikož se montelukast metabolizuje prostřednictvím CYP 3A4, 2C8 a 2C9, je nutná opatrnost zejména u dětí, pokud se montelukast podává souběžně s induktory CYP 3A4, 2C8 a 2C9, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

Studie *in vitro* ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Avšak údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (substrát sondy reprezentativní pro léčiva primárně metabolizované prostřednictvím CYP 2C8) prokázaly, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Proto se nepředpokládá, že by montelukast význačným způsobem pozměňoval přeměnu léčiv metabolizovaných tímto enzymem (jako je například paklitaxel, rosiglitazon a repaglinid).

In vitro studie prokázaly, že montelukast je substrátem 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 4,4krát. Není nutná rutinní úprava dávkování montelukastu při souběžném podávání gemfibrozilu nebo jiných silných inhibitorů

CYP 2C8, nicméně lékař si musí být vědom možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) nepředpokládají. Souběžné podávání montelukastu s itrakonazolem, silným inhibitorem CYP 3A4, nevedlo k významnému zvýšení systémové expozice montelukastu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie na zvířatech neukázaly škodlivé účinky na těhotenství nebo embryonální/fetální vývoj.

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 Monkasta lze užívat v průběhu těhotenství pouze, pokud se to považuje za jednoznačně nezbytné.

Kojení

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

Přípravek Monkasta lze užívat u kojících matek pouze, pokud se to považuje za jednoznačně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Monkasta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Avšak jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích u pacientů s přetrvávajícím astmatem následujícím způsobem:

- potahované tablety 10 mg u zhruba 4 000 dospělých a dospívajících pacientů ve věku 15 let a více
- žvýkácí tablety 5 mg u zhruba 1 750 pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let a
- žvýkácí tablety 4 mg u 851 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let.

Montelukast byl hodnocen v klinické studii u pacientů s intermitentním astmatem následujícím způsobem:

- granule a žvýkácí tablety 4 mg u 1038 pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 5 let.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v souvislosti s lékem v klinických studiích jako časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) u pacientů léčených montelukastem, s vyšším výskytem ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo:

Třída orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti ve věku 15 let a více (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatričtí pacienti ve věku 2 až 5 let (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 v klinických studiích s omezeným počtem pacientů, které se prováděly po dobu do 2 let u dospělých a do 12 měsíců u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let, se neměnil bezpečnostní profil.

Souhrnně bylo 502 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let léčeno montelukastem po dobu alespoň 3 měsíců, 338 po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Při dlouhodobé léčbě se u těchto pacientů rovněž neměnil bezpečnostní profil.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a konkrétních termínů nežádoucích účinků, v níže uvedené tabulce. Kategorie četnosti byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Třída orgánových systémů	Kategorie četnosti*	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Velmi časté	infekce horních cest dýchacích†
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	zvýšený sklon ke krvácení
	Velmi vzácné	trombocytopenie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	reakce z přecitlivělosti včetně anafylaxe
	Velmi vzácné	infiltrace eozinofilů do jater
Psychiatrické poruchy	Méně časté	Abnormální sny včetně nočních můr, nespavost, náměšičnost, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo nepřátelství, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor [§])
	Vzácné	porucha pozornosti, porucha paměti, tik
	Velmi vzácné	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování (sebevražedné sklony), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	závrať, ospalost, parestézie / hypoestézie, záchvaty
Srdeční poruchy	Vzácné	palpitace
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	epistaxe
	Velmi vzácné	Churg-Strauss syndrom (CSS) (viz bod 4.4)
	Velmi vzácné	pulmonární eozinofilie
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem‡, nauzea‡, zvracení‡
	Méně časté	sucho v ústech, dyspepsie

Poruchy jater a žlučových cest	Časté	zvýšené hladiny sérových aminotransferáz (ALT, AST)
	Velmi vzácné	hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného-typu poruchy jater)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka‡
	Méně časté	modřiny, kopřivka, pruritus
	Vzácné	angioedém
	Velmi vzácné	erythema nodosum, erythema multiforme
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	artralgie, myalgie, včetně svalových křečí
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	enuréza u dětí
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	pyrexie‡
	Méně časté	astenie/únava, malátnost, edém
<p>* Kategorie četnosti: definováno pro každý pojem označující nežádoucí účinek podle incidence hlášené v údajích z 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>† Tento nežádoucí účinek, hlášený jako velmi častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako velmi častý u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali placebo.</p> <p>‡ Tento nežádoucí účinek, hlášený jako častý u pacientů, kteří užívali montelukast, byl také hlášen jako častý u pacientů, kteří v klinických studiích dostávali 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

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

Vyskytly se zprávy o akutním předávkování po uvedení na trh a při klinických studiích s montelukastem. Zahrnují hlášení o dospělých a dětech při dávce až 1 000 mg (zhruba 61 mg/kg u jednoho dítěte starého 42 měsíců). Pozorované klinické a laboratorní nálezy byly konzistentní s bezpečnostním profilem u dospělých a pediatrických pacientů. Podle většiny zpráv o předávkování nenastaly žádné nepříznivé události.

Symptomy předávkování

Nejčastější nežádoucí účinky byly konzistentní s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, somnolenci, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Léčba předávkování

Pro léčbu předávkování montelukastem nejsou dostupné konkrétní informace. Není známo, zda lze montelukast odstraňovat peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, Antagonisté leukotrienových receptorů. ATC kód: R03DC03.

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou vysoce účinné zánětlivé eikosanoidy uvolňované z různých buněk včetně žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl leukotrienové receptory (CysLT) přítomné v lidských dýchacích cestách a způsobují účinky na dýchací cesty zahrnující bronchokonstrikci, sekreci hlenu, cévní permeabilitu a mobilizaci eozinofilů.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně aktivní sloučenina, která se váže s vysokou afinitou a selektivitou na CysLT₁ receptor.

V klinických studiích inhibuje montelukast bronchokonstrikci inhalací LTD₄ v dávkách pouhých 5 mg. 2 h po perorálním podání byla pozorována bronchodilatace. Bronchodilatační účinek způsobený β-agonistou byl aditivní s účinkem způsobeným montelukastem. Léčba montelukastem inhibovala časnou i pozdní bronchokonstrikci následkem zátěže antigenem. Ve srovnání s placebem montelukast snižoval eozinofily v periferní krvi u dospělých i pediatrických pacientů. V jedné oddělené studii léčba montelukastem významně snižovala množství eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu). U dospělých a pediatrických pacientů ve věku 2 až 14 let snižoval montelukast ve srovnání s placebem množství eozinofilů v periferní krvi při zlepšení potlačení astmatu z klinického hlediska.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích u dospělých montelukast podávaný v dávce 10 mg jednou denně prokázal oproti placebu významná zlepšení v ranní hodnotě FEV₁ (10,4 % versus 2,7 % změny oproti výchozímu stavu), vrcholový expirační průtok AM (PEFR) (24,5 l/min versus 3,3 l/min změny oproti výchozí hodnotě) a významně snižoval celkové použití β-agonistů (-26,1 % versus -4,6 % změny oproti výchozí hodnotě). Zlepšení pacienty hlášených skóre astmatických symptomů ve dne a v noci bylo signifikantně lepší než při použití placeba.

Studie u dospělých prokázaly schopnost montelukastu přispět ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny oproti výchozí hodnotě pro inhalovaný beklometason plus montelukast versus beklometason, pro FEV₁ : 5,43 % versus 1,04 %; použití β-agonistů: -8,70 % versus 2,64 %). Ve srovnání s inhalovaným beklometasonem (200 μg dvakrát denně pomocí dávkovacího zařízení) prokazoval montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když ve 12týdenní studii beklometason poskytoval vyšší průměrný léčebný efekt (% změny oproti výchozí hodnotě pro montelukast versus beklometason, FEV₁ : 7,49 % versus 13,3 %; použití β-agonistů: -28,28 % versus -43,89 %). Avšak ve srovnání s beklometasonem dosáhlo vysoké procento pacientů léčených montelukastem podobné klinické odpovědi (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV₁ zhruba 11 % nebo více oproti výchozí hodnotě, zatímco stejné odpovědi dosáhlo zhruba 42 % pacientů léčených montelukastem).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii u pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let zlepšoval montelukast podávaný v dávce 4 mg jednou denně parametry snižování astmatu ve srovnání s placebem bez ohledu na souběžnou potlačující terapii (inhalované/nebulizované kortikosteroidy nebo inhalovaný/nebulizovaný dinatrium-chromoglykát). 60 % pacientů nedostávalo žádnou další potlačující léčbu. Montelukast zlepšoval symptomy během denní doby (včetně kašle, sípání, obtížného dýchání a

omezení činnosti) a noční symptomy ve srovnání s placebem. Montelukast též snižoval použití β -agonistů (užívaných podle potřeby) a zachraňujících kortikosteroidů při zhoršení astmatu ve srovnání s placebem. Pacienti dostávající montelukast měli více dnů bez astmatu než pacienti dostávající placebo. Léčebný účinek byl dosažen po první dávce.

Ve 12měsíční placebem kontrolované studii pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let s mírným astmatem a epizodickými exacerbacemi snižoval montelukast podávaný v dávce 4 mg jednou denně významně ($p \leq 0,001$) roční četnost epizod exacerbací astmatu (EE) ve srovnání s placebem (1,60 EE versus 2,34 EE). [EE definováno jako ≥ 3 po sobě následující dny s denními symptomy vyžadujícími použití β -agonisty nebo kortikosteroidů (perorálních nebo inhalovaných), nebo hospitalizaci pro astma]. Procentuální snížení časné četnosti EE bylo 31,9 % s 95% CI 16,9, 44,1.

V placebem kontrolované studii s pediatrickými pacienty ve věku 6 měsíců až 5 let s intermitentním astmatem, ale bez perzistentního astmatu, byla podávána léčba montelukastem po dobu 12 měsíců, buď jednou denně 4 mg nebo ve 12-ti denních kúrách, které byly zahájeny vždy na počátku příznaků intermitentní epizody. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl mezi pacienty léčenými montelukastem 4 mg nebo placebem v počtu astmatických epizod, které kulminovaly astmatickým záchvatem definovaným jako astmatická epizoda vyžadující vyhledání lékařského ošetření, např. neplánovaná návštěva v ordinaci lékaře, návštěva pohotovosti nebo nemocnice nebo léčba perorálními, intravenózními nebo intramuskulárními kortikosteroidy.

V 8týdenní studii pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let zlepšoval montelukast podávaný v dávce 5 mg jednou denně ve srovnání s placebem významně respirační funkci (FEV_1 8,71 % versus 4,16 % změny oproti výchozí hodnotě; AMPEFR 27,9 l/min versus 17,8 l/min změny oproti výchozí hodnotě) a snižoval použití β -agonistů „podle potřeby“ (-11,7 % versus +8,2 % změny oproti výchozí hodnotě). Ve 12měsíční studii srovnávající účinnost montelukastu s účinností inhalovaného flutikasonu na potlačení astmatu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let s mírným přetrvávajícím astmatem neměl montelukast nižší hodnotu než flutikason při zvyšování procenta dnů bez použití záchrany proti astmatu (RFD). V průměru během 12měsíčního období léčby procento astmatického RFD vzrostlo z 61,6 na 84,0 % ve skupině montelukastu a z 60,9 na 86,7 ve skupině flutikasonu. Rozdíl mezi skupinami procentuálního průměrného vzrůstu LS astmatických RFD byl -2,8 s 95% CI -4,7, -0,9. Montelukast i flutikason též zlepšovaly potlačení sekundárních proměnných hodnocených během 12měsíčního období léčby:

FEV_1 vzrostl z 1,83 l na 2,09 l ve skupině montelukastu a z 1,85 l na 2,14 l ve skupině flutikasonu. Rozdíl mezi skupinami ve středním vzrůstu LS FEV_1 byl -0,02 l s 95% CI -0,06, 0,02. Střední vzrůst oproti výchozí hodnotě v procentu předpovědi FEV_1 byl 0,6 % ve skupině léčené montelukastem a 2,7 % ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl ve středních hodnotách LS pro změnu oproti výchozí hodnotě v procentu předpovědi FEV_1 byl -2,2 % s 95% CI -3,6, -0,7.

Procento dnů s použitím β -agonisty kleslo z 38,0 na 15,4 ve skupině montelukastu a z 38,5 na 12,8 ve skupině flutikasonu. Rozdíl mezi skupinami ve středních hodnotách LS pro procento dnů s použitím β -agonisty byl 2,7 s 95% CI 0,9, 4,5.

Procento pacientů s astmatickým záchvatem (astmatický záchvat se definuje jako období zhoršení astmatu, které si vyžádalo léčbu perorálními steroidy, neplánovanou návštěvu lékaře, návštěvu pohotovosti nebo hospitalizaci) bylo 32,2 ve skupině montelukastu a 25,6 ve skupině flutikasonu; poměr šancí (95% CI) byl roven 1,38 (1,04, 1,84).

Procento pacientů se systémovým (hlavně perorálním) použitím kortikosteroidů během období studie bylo 17,8 % ve skupině montelukastu a 10,5 % ve skupině flutikasonu. Rozdíl mezi skupinami ve středních hodnotách LS byl 7,3 % s 95% CI 2,9; 11,7.

Významné snížení bronchokonstrikce vyvolané fyzickou námahou (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii u dospělých (maximální pokles FEV_1 22,33 % pro montelukast oproti 32,40 % pro placebo; čas do zotavení na hodnotu 5 % výchozí FEV_1 44,22 min versus 60,64 min). Tento účinek byl konzistentní po dobu celého období 12týdenní studie. U pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let bylo též

v krátkodobé studii prokázáno snížení EIB (maximální pokles FEV₁ 18,27 % versus 26,11 %; doba do zotavení do rozmezí 5 % výchozí hodnoty FEV₁ 17,76 min versus 27,98 min). V obou studiích byl prokázán účinek na konci jednodenního dávkovacího intervalu.

U astmatických pacientů citlivých na aspirin užívajících souběžně inhalační a/nebo perorální kortikosteroidy vedla léčba montelukastem ve srovnání s placebem k významnému zlepšení potlačení astmatu (FEV₁ 8,55 % versus -1,74 % změny oproti výchozí hodnotě a pokles celkového použití beta-agonistů -27,78 % versus 2,09 % změny oproti výchozí hodnotě).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se rychle absorbuje po perorálním podání. Pro potahovanou tabletu 10 mg se dosahuje střední koncentrace v krevní plazmě (C_{max}) 3 hodiny (T_{max}) po podání u dospělých na lačno. Střední perorální biologická dostupnost je 64 %. Perorální biologická dostupnost a C_{max} nejsou ovlivněny standardním jídlem. V klinických studiích, ve kterých byla potahovaná tableta 10 mg podávána bez ohledu na časování požití jídla, byla prokázána bezpečnost a účinnost.

Pro žvýkáci tabletu 5 mg se C_{max} dosahuje během 2 hodin po podání u dospělých na lačno. Střední perorální biologická dostupnost je 73 % a při standardním jídle poklesla na 63 %.

Po podání žvýkáci tablety 4 mg pediatrickým pacientům ve věku 2 až 5 let na lačno byla dosažena C_{max} 2 hodiny po podání. Střední C_{max} je o 66 % vyšší, zatímco střední C_{min} je nižší než u dospělých dostávajících tabletu 10 mg.

Distribuce

Více než 99 % montelukastu se váže na bílkoviny krevní plazmy. Distribuční objem montelukastu v ustáleném stavu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech s montelukastem značeným radioaktivním nuklidem ukazují na minimální distribuci přes hematoencefalickou bariéru. Navíc koncentrace látek značených radionuklidem byly v době 24 hodin po podání minimální i ve všech ostatních tkáních.

Biotransformace

Montelukast se rozsáhlou měrou metabolizuje. Ve studiích s terapeutickými dávkami nejsou koncentrace metabolitu montelukastu v krevní plazmě u dospělých a dětí v ustáleném stavu detekovatelné.

Cytochrom P450 2C8 je hlavním enzymem v metabolismu montelukastu. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itakonazolu, který je inhibítoem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které užívaly 10 mg montelukastu denně. Na základě výsledků *in vitro* s lidskými jaterními mikrosomy neinhibují terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu cytochromy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 nebo 2D6. Příspěvek metabolitů k terapeutickému účinku montelukastu je minimální.

Eliminace

Plazmatická clearance montelukastu je u zdravých dospělých osob v průměru 45 ml/min. Po perorální dávce montelukastu značeného radioaktivním nuklidem se objevilo 86 % radioaktivity ve stolici sbírané po dobu 5 dnů a < 0,2 % v moči. To spolu s odhady perorální biologické dostupnosti montelukastu ukazuje, že se montelukast a jeho metabolity vylučují téměř výhradně žlučí.

Charakteristiky u pacientů

Nejsou nezbytné žádné úpravy dávek pro starší osoby nebo pro pacienty s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly prováděny. Vzhledem k tomu, že se montelukast a jeho metabolity vylučují žlučí, neočekávají se u pacientů s poruchou funkce ledvin žádné úpravy dávek. Neexistují žádné údaje o farmakokinetice montelukastu u pacientů s poruchou funkce jater (skóre Child-Pugh > 9).

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity na zvířatech byly pozorovány menší biochemické změny obsahu ALT, glukosy, fosforu a triacylglycerolů v krevním séru, které byly přechodné. Znamky toxicity u zvířat byly zvýšené vylučování slin, gastrointestinální symptomy, řídká stolice a iontová nerovnováha. Nastaly při dávkách, které znamenaly > 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 neovlivňoval fertilitu ani reprodukční výkonnost při systémové expozici překračující klinickou systémovou expozici > 24násobně. Mírný pokles tělesné hmotnosti mláďat byl zaznamenán ve studii fertility samic potkanů při dávce 200 mg/kg/den (> 69násobek klinické systémové expozice). Ve studiích na králících byla pozorována neúplná osifikace ve srovnání s kontrolami zvířat při systémové expozici odpovídající > 24násobku klinické systémové expozice pozorované při klinické dávce. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Montelukast prochází placentární bariérou a vylučuje se do mléka zvířat.

Po jednotlivém perorálním podání sodné soli montelukastu v dávkách do 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² u myši a 30 000 mg/m² u potkanů), což byly maximální testované dávky, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka odpovídá 25 000násobku doporučené denní humánní dávky pro dospělé (počítané při hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Ukázalo se, že montelukast není fototoxický u myši pro spektra UVA, UVB nebo viditelného světla při dávkách do 500 mg/kg/den (zhruba > 200násobek vzhledem k systémové expozici).

Montelukast nebyl mutagenní ani ve zkouškách *in vitro*, ani *in vivo*, ani nevyvolával vznik tumorů u hlodavců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Hyprolosa
Aspartam (E 951)
Červený oxid železitý (E 172)
Třešňové aroma (také obsahuje triacetin (E1 518))
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

OPA/Al/PVC/Al blistr, velikost balení: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 nebo 200 žvýkacích tablet v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

14/1024/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 12. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 27. 3. 2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 2. 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).