

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Montelar 4 mg žvýkácí tablety

Montelar 5 mg žvýkácí tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Montelar 4 mg žvýkácí tablety:

Jedna žvýkácí tableta obsahuje 4 mg montelukastu (ve formě sodné soli montelukastu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna žvýkácí tableta obsahuje 4,8 mg aspartamu (E 951).

Montelar 5 mg žvýkácí tablety:

Jedna žvýkácí tableta obsahuje 5 mg montelukastu (ve formě sodné soli montelukastu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna žvýkácí tableta obsahuje 6 mg aspartamu (E 951).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkácí tableta.

Montelar 4 mg žvýkácí tablety:

Růžové, oválné, bikonvexní tablety o rozměrech 11,0×8,0 mm s vyraženým „M4“ na jedné straně.

Montelar 5 mg žvýkácí tablety:

Růžové, kulaté, bikonvexní tablety o průměru 9,6 mm s vyraženým „M5“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Montelar je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů s mírným až středně těžkým perzistujícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů “podle potřeby” neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek Montelar může být rovněž použit jako alternativní léčba k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách u pacientů s mírným perzistujícím astmatem bez závažných astmatických záchvatů v nedávné anamnéze, kteří vyžadovali používání perorálních kortikosteroidů, a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni používat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Přípravek Montelar je rovněž indikován k profylaxi astmatu, při kterém je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

Montelar 4 mg žvýkácí tablety:

Přípravek Montelar 4 mg je určen pro pediatrické pacienty od 2 do 5 let věku.

Montelar 5 mg žvýkácí tablety:

Přípravek Montelar 5 mg je určen pro pediatrické pacienty od 6 do 14 let věku.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Montelar 4 mg žvýkáci tablety:

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

Doporučená dávka u pediatrických pacientů ve věku 2–5 let je jedna 4 mg žvýkáci tableta jednou denně, která se užívá večer. Pokud se užívá ve spojitosti s jídlem, přípravek Montelar se má užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. V této věkové skupině není třeba žádné úpravy dávky.

Montelar 5 mg žvýkáci tablety:

Doporučená dávka u pediatrických pacientů ve věku 6-14 let je jedna 5 mg žvýkáci tableta jednou denně, která se užívá večer. Pokud se užívá ve spojitosti s jídlem, přípravek Montelar 5 mg žvýkáci tablety se má užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. V této věkové skupině není třeba žádná úprava dávky.

Obecná doporučení

Terapeutický účinek přípravku Montelar na parametry zvládnutí astmatu se projeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby přípravek Montelar užívali, i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení.

U pacientů s poruchou funkce ledvin ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná 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 Montelar jako alternativní možnost léčby mírného perzistujícího astmatu k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách

Montelukast v monoterapii se u pacientů se středně těžkým přetrvávajícím astmatem nedoporučuje. Použití montelukastu jako alternativní možnosti k léčbě inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách u dětí s mírným perzistujícím 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 užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.1). Mírné perzistující 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 uspokojivé kontroly astmatu, je nutno zvážit potřebu dodatečné nebo jiné protizánětlivé léčby založené na krokovém schématu léčby astmatu. Pacienty je nutno s ohledem na kontrolu astmatu pravidelně kontrolovat.

Přípravek Montelar jako profylaxe astmatu u pediatrických pacientů od 2 do 5 let věku, u kterých je převládající složkou astmatu námahou indukovaná bronchokonstrikce

U pacientů ve věku 2 až 5 let může být převažujícím projevem perzistujícího astmatu, který vyžaduje léčbu inhalačními kortikosteroidy, námahou vyvolaná bronchokonstrikce. Pacienti musí být vyšetřeni po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem. Pokud se nedosáhne uspokojivé odpovědi na léčbu, musí být zvážena přídatná nebo jiná léčba.

Léčba přípravkem Montelar v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu

Pokud se léčba přípravkem Montelar používá jako doplňková terapie k inhalačním kortikosteroidům, nesmí se inhalační kortikosteroidy přípravkem Montelar náhle nahradit (viz bod 4.4).

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

Pediatrická populace

Montelar 4 mg žvýkáci tablety

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

Pro pediatrické pacienty od 6 do 14 let věku jsou k dispozici *5 mg žvýkáci tablety*.

Montelar 5 mg žvýkácí tablety

Nepodávejte přípravek Montelar 5 mg žvýkácí tablety dětem ve věku do 6 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Montelar 5 mg žvýkácí tablety u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Pro pediatrické pacienty od 2 do 5 let věku jsou k dispozici 4 mg žvýkácí tablety.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety mají být před spolknutím rozžvýkány.

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 léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli po ruce svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci. 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.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

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

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými se syndromem Churga-Straussové, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy byly občas spojeny se snížením dávkování nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Přestože možná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla dosud potvrzena, musí si lékař být u svých pacientů vědom rizika eosinofilie, 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.

Léčba montelukastem nezbavuje pacienty s aspirin-senzitivním astmatem nutnosti vyvarovat se užívání kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých přípravků.

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.

Pomocné látky

Přípravek Montelar obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Ten může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

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 léčivými přípravky 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, prednison, prednisolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 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 ukázaly, že montelukast je účinným inhibítozem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (testovací 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 CYP 2C8, a už méně významně 2C9 a 3A4. Údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) prokázaly, že gemfibrozil zvyšuje systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Při současném podávání s gemfibrozilem nebo s jinými silnými inhibitory CYP 2C8 není rutinní úprava dávkování montelukastu potřebná, nicméně lékař si má být vědom možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce s jinými méně účinnými inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) neočekávají. Současné podávání montelukastu s itrakonazolem, silným inhibítozem CYP 3A4, nevedlo k 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. Montelukast lze v těhotenství užívat pouze tehdy, pokud se má za to, že to je jednoznačně nezbytné.

Kojení

Studie na potkanech ukázaly, že se montelukast vylučuje do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast nebo jeho metabolity vylučují do lidského mléka. Montelukast mohou kojící matky užívat pouze tehdy, pokud se má za to, že to je jednoznačně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Ve velmi vzácných případech však jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

- 4 mg žvýkácí tablety na 1 038 pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 5 let.

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)	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 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 od 2 do 5 let věku 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.

Tabulka nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce níže podle třídy orgánových systémů a specifického nežádoucího účinku. Kategorie četnosti byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Kategorie četnosti*
Infekce a infestace	infekce horních dýchacích cest ¹	Velmi časté
Poruchy krve a lymfatického systému	zvýšený sklon ke krvácení	Vzácné
	trombocytopenie	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe	Méně časté
	infiltrace jater eosinofily	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, třes ²)	Méně časté
	porucha pozornosti, zhoršení paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), obsedantně-kompulzivní symptomy, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestezie/hypestezie, záchvaty křečí	Méně časté

Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	syndrom Churga-Straussové (CSS) (viz bod 4.4), plicní eosinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem ³ , nauzea ³ , zvracení ³	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)	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	vyrážka ³	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, svědění	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 ³	Časté
	astenie/únava, malátnost, otok	Méně časté

*Kategorie četnosti: definováno pro každý 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 ($< 1/10\ 000$).

¹Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem.

²Kategorie četnosti: vzácné.

³Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem.

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 studií 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.

Symptomy

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

Léčba

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické údaje.

Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, antagonisté leukotrienových receptorů, ATC kód: R03D C03

Mechanismus účinku

Cysteinyl-ové leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk včetně žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se váží 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 eosinofilů.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT₁. V klinických studiích 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 aditivní k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eosinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu). U dospělých pacientů a pediatrických pacientů od 2 do 14 let věku montelukast, v porovnání s placebem, snižoval počty eosinofilů v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých pacientech 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 skóre denních a nočních astmatických symptomů bylo významně lepší než u placeba.

Studie na dospělých pacientech prokázaly u montelukastu schopnost adice ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV₁ pro inhalační beklometason plus montelukast v porovnání s beklometasonem v uvedeném pořadí: 5,43 % oproti 1,04 %; použití 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 v uvedeném pořadí: 7,49 % oproti 13,3 %; použití β-agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometasonem však vysoké procento pacientů

lčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů lčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV₁ přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů lčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii u pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let zlepšoval montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem parametry kontroly astmatu bez ohledu na současnou základní antiastmatickou léčbu (inhalační/nebulizované kortikosteroidy nebo inhalační/nebulizovaný dinatrium kromoglykát). 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 lčených montelukastem bylo více dnů bez astmatu než u pacientů lčených 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 na pediatrických pacientech od 6 měsíců do 5 let věku s intermitentním astmatem, ale nikoli s perzistujícím astmatem, byla po dobu 12 měsíců podávána léčba montelukastem, buď v režimu 4 mg jednou denně nebo jako série 12denních kúr, které byly zahájeny při nástupu epizody intermitentních symptomů. Mezi pacienty lčenými montelukastem v dávce 4 mg nebo placebem nebyl pozorován žádný rozdíl v počtu astmatických epizod kulminujících v astmatický záchvat vyžadující použití zdrojů zdravotní péče, jako je neplánovaná návštěva lékaře, pohotovosti nebo nemocnice, nebo léčba perorálními, intravenózními nebo intramuskulárními kortikosteroidy.

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech od 6 do 14 let věku 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 „podle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Ve 12měsíční studii porovnávající účinnost montelukastu s inhalačním flutikasonem na zvládnání astmatu u pediatrických pacientů od 6 do 14 let věku s mírným perzistujícím 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 lčené montelukastem a z 60,9 na 86,7 ve skupině lčené 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 až -0,9), nicméně v limitu, který byl předem definován jako klinicky nikoli horší.

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

- FEV₁ se zvýšilo z 1,83 litru na 2,09 litru ve skupině lčené montelukastem a z 1,85 litru na 2,14 litru ve skupině lčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení FEV₁ získaný metodou nejmenších čtverců byl -0,02 litru s 95% intervalem spolehlivosti -0,06 až 0,02. Střední hodnota zvýšení z výchozích hodnot predikované hodnoty FEV₁ v % byla 0,6 % ve skupině lčené montelukastem a 2,7 % ve skupině lčené flutikasonem. Rozdíl oproti výchozím hodnotám ve středních hodnotách zvýšení predikovaných hodnot FEV₁ v % získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: -2,2 % s 95% intervalem spolehlivosti -3,6 až -0,7.
- Procento dnů, kdy byl použit β -agonista, se ve skupině lčené montelukastem snížilo z 38,0 na 15,4 a z 38,5 na 12,8 ve skupině lčené flutikasonem. 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 až 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 flutikasonem 25,6; odds ratio (95% interval spolehlivosti) je významný: roven 1,38 (1,04 až 1,84).
- Procento pacientů, kteří během studie systémově užívali (zejména perorálně) kortikosteroid bylo ve skupině léčené montelukastem 17,8 % a ve skupině léčené flutikasonem 10,5 %. Rozdíl mezi skupinami získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 7,3 % s 95% intervalem spolehlivosti 2,9 až 11,7.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých pacientech (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 od 6 do 14 let věku (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 pacientů s aspirin-senzitivním astmatem současné podávání inhalačních nebo perorálních kortikosteroidů s montelukastem v porovnání s placebem významně zlepšilo kontrolu astmatu (FEV₁ - změna výchozích hodnot 8,55 % oproti -1,74 % a snížení celkové potřeby beta-agonistů – změna výchozích hodnot -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10 mg potahovaných tablet se u dospělých nalačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne za 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 studiích, kde 10 mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy. V případě 5 mg žvýkacích tablet se u dospělých nalačno C_{max} dosáhne za 2 hodiny po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 73 %, přičemž běžné jídlo ji sníží na 63 %. Po podání 4 mg žvýkacích tablet pediatrickým pacientům od 2 do 5 let věku nalačno se C_{max} dosáhne za 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 10 mg tablety.

Distribuce

Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 l. Studie na potkaních 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 v metabolismu montelukastu. Navíc se mohou v malé míře podílet CYP 3A4 a 2C9, i když u itakonazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, kteří užívali 10 mg montelukastu denně. Na základě *in vitro* výsledků získaných na mikrozomech z lidských jater terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Příspěvek metabolitů k léčebnému účinku 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.

Individuální rozdíly u pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. 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 s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughovo skóre > 9) nejsou k dispozici žádné údaje.

Při vysokých dávkách montelukastu (20 a 60násobek 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, glukosy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Známky 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 při klinické dávce pozorována 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 pacienty (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 karcinogenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

mikrokrytalická celulóza (E 460i)
mannitol (E 421)
krospovidon (typ B)
červený oxid železitý (E 172)
hyprolóza (E 463)
dinatrium-edetát (E 386)
třešňové aroma

aspartam (E 951)
mastek (E 553b)
magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Nylon/Alu/PVC – aluminiové blistry: 28, 56, 98 tablet
HDPE lahvičky (s PP krytem a vysoušedlem): 28, 56, 98 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Montelar 4 mg: 14/632/10-C
Montelar 5 mg: 14/633/10-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 9. 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 14. 8. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 2. 2024