

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ASTMASAN 10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu, čo zodpovedá 10 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 84,7 mg laktózy (vo forme monohydrátu) a menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta béžovej farby, hladká na oboch stranách.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

ASTMASAN 10 mg je určený na liečbu astmy ako doplnková liečba u pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistentnou astmou, ktorí sú nedostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých krátkodobo pôsobiace beta-agonisty, podávané “v čase potreby” neposkytujú dostatočnú klinickú kontrolu astmy. U astmatických pacientov, ktorým sa ASTMASAN 10 mg indikoval na liečbu astmy, môže poskytnúť tiež symptomatickú úľavu pri sezónnej alergickej rinitíde.

ASTMASAN 10 mg je tiež určený na profylaxiu astmy, kde prevládajúcou zložkou je námahou indukovaná bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 15 rokov a starších s astmou alebo s astmou spolu so sezónnou alergickou rinitídou je jedna 10 mg tableta denne podávaná večer.

Všeobecné odporúčania

Terapeutický účinok ASTMASANU 10 mg na kontrolné ukazovatele astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. ASTMASAN 10 mg sa má užívať s jedlom alebo bez jedla. Pacientov treba poučiť, aby pokračovali v užívaní ASTMASANU 10 mg aj v prípade, že ich astma je pod kontrolou, ako aj v obdobiach zhoršenia astmy.

ASTMASAN 10 mg sa nemá podávať súbežne s inými liekmi, ktoré obsahujú to isté liečivo, montelukast.

Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov alebo u pacientov s renálnou insuficienciou alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene. Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia..

Liečba ASTMASANOM 10 mg vo vzťahu s inou liečbou astmy

ASTMASAN 10 mg sa môže pridať k doterajšiemu liečebnému režimu pacienta.

Inhalačné kortikosteroidy

Liečba ASTMASANOM 10 mg sa môže použiť ako doplnková liečba u pacientov, ktorým inhalačné kortikosteroidy a krátkodobo pôsobiace beta-agonisty, podávané “v čase potreby”, neposkytujú dostatočnú klinickú kontrolu.

ASTMASAN 10 mg nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

ASTMASAN 10 mg nepodávajúť deťom mladším ako 15 rokov. Bezpečnosť a účinnosť ASTMASANU 10 mg u detí mladších ako 15 rokov neboli stanovené.

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

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov sú k dispozícii 4 mg žuvacie tablety.

Pre pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov je k dispozícii 4 mg granulát.

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientov treba upozorniť, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych záchvatov astmy, a aby mali pre tieto prípady v dosahu ich zvyčajné vhodné záchranné lieky. Ak dôjde k akútne mu záchvatu, treba použiť krátkodobo pôsobiace inhalačné beta-agonisty. Ak pacient potrebuje viac inhalácií krátkodobého beta-agonistu ako zvyčajne, má čo najskôr vyhľadať lekársku pomoc.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú dostupné žiadne údaje, ktoré preukazujú, že v prípade súbežného podávania montelukastu je možné znížiť dávku perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami, vrátane montelukastu, objaviť systémová eozinofília, ktorá sa niekedy prejavuje klinickými príznakmi vaskulitídy, zhodujúcimi sa s Churgovým-Strausovej syndrómom, čo je stav, ktorý sa často lieči podávaním systémových kortikosteroidov. Tieto prípady sa niekedy spájali so znížením dávky alebo vysadením perorálnych kortikosteroidov. Aj keď príčinný vzťah s antagonistami receptorov leukotriénu nebol stanovený, lekári musia byť ostražití v prípade, že sa u ich pacientov objaví eozinofília, vaskulitická vyrážka, zhoršenie pľúcnych príznakov, srdcové komplikácie a/alebo neuropatia. Pacientov, u ktorých sa vyvinú tieto príznaky, treba znovu vyšetriť a prehodnotiť ich liečbu.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidných protizápalových liekov u pacientov s astmou citlivou na kyselinu acetylsalicylovú.

U dospelých, dospievajúcich a detí užívajúcich ASTMASAN 10 mg boli hlásené neuropsychické udalosti (pozri časť 4.8). Pacienti a lekári majú byť v súvislosti s neuropsychickými udalosťami ostražití. Pacienti a/alebo opatrovatelia majú byť informovaní, aby upozornili svojho lekára, ak sa tieto zmeny vyskytnú. Predpisujúci lekári majú starostlivo zhodnotiť riziká a prínosy pokračovania v liečbe ASTMASANOM 10 mg, ak sa takéto udalosti vyskytnú.

ASTMASAN 10 mg obsahuje laktózu a sodík.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast sa môže podávať popri iných terapiách, ktoré sa rutinne používajú v profylaxii a pri chronickej liečbe astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významný vplyv na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiolu/noretindronu 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa u jedincov, ktorým bol súbežne podaný fenobarbital, znížila približne o 40 %. Keďže sa montelukast metabolizuje cez CYP 3A4, 2C8, a 2C9, opatrnosť sa vyžaduje najmä u detí, pokiaľ sa montelukast podáva súbežne s induktormi CYP 3A4, 2C8, a 2C9, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín.

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je silný inhibítor CYP 2C8. Klinické štúdie liekových interakcií, zahŕňajúce montelukast a rosiglitazón (pokusný substrát, predstavujúci látky primárne metabolizované cez CYP 2C8) však ukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus látok metabolizovaných týmito enzýmami (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinidu).

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je substrátom pre CYP 2C8, a v menej významnej miere aj pre 2C9 a 3A4. V klinickej štúdii liekových interakcií, zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibítor CYP 2C8 a 2C9) gemfibrozil 4,4-násobne zvýšil systémové vystavenie sa montelukastu. Pri súbežnom podávaní gemfibrozilu alebo ďalších silných inhibítorov CYP 2C8 sa nevyžaduje rutinná úprava dávkovania montelukastu, avšak lekári si musia byť vedomí možného zvýšenia nežiaducich reakcií.

Na základe údajov *in vitro* sa nepredpokladajú klinicky významné liekové interakcie s menej silnými inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprim). Súbežné podávanie montelukastu s itakonazolom, silným inhibítorom CYP3A4, nevedlo k významnému zvýšeniu systémového vystavenia sa montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Obmedzené údaje z dostupných databáz gravidity nenaznačujú príčinný vzťah medzi montelukastom a malformáciami (napr. defektmi končatín), ktoré sa zriedkavo hlásili z celosvetových postmarketingových skúseností.

Montelukast sa môže používať počas gravidity len vtedy, ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

Dojčenie

Štúdie na potkanoch preukázali, že montelukast sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského materského mlieka.

Montelukast sa môže používať u dojčiacich matiek len vtedy, ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplynvenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol v klinických skúšaniach hodnotený nasledovne:

- 10 mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospievajúcich pacientov, vo veku 15 rokov a starších so sezónnou alergickou rinitídou a astmou.
- 10 mg filmom obalené tablety u približne 400 dospelých a dospievajúcich astmatických pacientov so sezónnou alergickou rinitídou vo veku 15 rokov a starších.
- 5 mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických astmatických pacientov vo veku od 6 do 14 rokov.
- 4 mg žuvacie tablety u približne 851 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov
- 4 mg granulát u 175 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov.

Montelukast bol v klinických štúdiách u pacientov s intermitentnou astmou hodnotený nasledovne::

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

Nasledujúce nežiaduce účinky súvisiace s liekom boli v klinických skúšaniach u pacientov liečených montelukastom hlásené často ($\geq 1/100$, $< 1/10$) a s vyššou incidenciou ako u pacientov, ktorých liečili placebo:

Trieda orgánových systémov	Dospelí pacienti, 15-roční a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti od 6 do 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti od 2 do 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)	Pediatrickí pacienti od 6 mesiacov do 2 rokov (jedna 6-týždňová štúdia; n=175)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy		hyperkinézia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				ekzematická dermatitída, vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			smäd	

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

Celkove bolo montelukastom liečených 502 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 5 rokov počas minimálne 3 mesiacov, 338 počas 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov počas 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri dlhodobej liečbe sa bezpečnostný profil u týchto pacientov nezmenil.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do 2 rokov sa nezmenil pri liečbe kratšej ako 3 mesiace.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie*
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu [§]	veľmi časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	zvýšený sklon ku krvácaniu	zriedkavé
	trombocytopenia	veľmi zriedkavé
Poruchy imunitného systému	reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie	menej časté
	hepatálna eozinofilná infiltrácia	veľmi zriedkavé
Psychické poruchy	abnormálne sny zahŕňajúce nočné mory, insomnia, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, trasenie**)	menej časté
	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, tik	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita), dysfémia, príznaky obsedantno-kompulzívnej poruchy	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, záchvat	menej časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	palpitácie	zriedkavé
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	epistaxa	menej časté
	Churgov-Straussovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4)	veľmi zriedkavé
	pulmonálna eozinofília	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka ^{§§} , nauzea ^{§§} , vracanie ^{§§}	časté
	sucho v ústach, dyspepsia	menej časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane	veľmi zriedkavé

	cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^{§§}	časté
	podliatina, urtikária, pruritus	menej časté
	angioedém	zriedkavé
	nodózný erytém, multiformný erytém	veľmi zriedkavé
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov	menej časté
Poruchy obličiek a močových ciest	enuréza u detí	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia ^{§§}	časté
	asténia/únava, celková nevoľnosť, edém	menej časté
*Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa počtu prípadov hlásených v databáze klinických skúšaní: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10,000$) § Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov, ktorí dostávali montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov, ktorí dostávali v klinických skúšaníach placebo. §§ Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov, ktorí dostávali montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov, ktorí dostávali v klinických skúšaníach placebo. ** Kategória frekvencie: zriedkavé		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V štúdiách chronickej astmy bol montelukast podávaný pacientom počas 22 týždňov v dávkach až 200 mg/deň a v krátkodobých štúdiách v dávke až 900 mg/deň pacientom počas približne jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Z postmarketingových skúseností a v klinických štúdiách boli hlásené prípady akútneho predávkovania montelukastom. Zahrňujú hlásenia u dospelých a detí s dávkami až 1000 mg (približne 61 mg/kg u 42-mesačného dieťaťa). Pozorované klinické a laboratórne nálezy boli v súlade s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. Vo väčšine prípadov predávkovania neboli nežiaduce účinky.

Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky boli v súlade s bezpečnostným profilom montelukastu a zahrňovali abdominálnu bolesť, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Liečba predávkovania

O liečbe predávkovania montelukastom nie sú dostupné špecifické informácie. Nie je známe, či sa dá montelukast odstrániť peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné antiastmatiká na systémové použitie, antagonisty leukotriénových receptorov.

ATC kód: R03DC03

Mechanizmus účinku

Cysteinyl-leukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú silné zápalové eikosanoidy, ktoré sa uvoľňujú z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité pro-astmatické mediátory sa viažu na cysteinyl-leukotriénové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 (CysLT₁) sa nachádza v dýchacích cestách človeka (vrátane buniek hladkej svaloviny a makrofágov v dýchacích cestách) a v iných pro-zápalových bunkách (vrátane eozinofilov a niektorých myeloidných kmeňových buniek). CysLT sú vo vzájomnom vzťahu s patofyziológiou astmy a alergickou rinitídou. Pri astme, leukotriénmi sprostredkované účinky zahŕňajú bronchokonstrikciu, mukóznú sekréciu, vaskulárnu permeabilitu a mobilizáciu eozinofilov. Pri alergickej rinitíde sú CysLT uvoľnené z nosovej sliznice po pôsobení alergénu počas včasnej aj neskorej fázy reakcií a sú spojené so symptómami alergickej rinitídy. Intranazálny imunologický test s CysLT preukázal zvýšenú rezistenciu nosovej časti dýchacích ciest a symptómy nosovej obštrukcie.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne liečivo, ktoré sa viaže vysokou afinitou a selektivitou na receptor CysLT₁. V klinických štúdiách inhiboval montelukast bronchokonstrikciu následkom vdýchnutého LTD₄ v tak nízkych dávkach ako 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala do dvoch hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený beta-agonistom bol aditívny k účinku montelukastu. Liečba montelukastom inhibovala ako ranú, tak neskorú fázu bronchokonstrikcie, vyvolanej pôsobením antigénu. Montelukast, oproti placebo, znižoval eozinofily v periférnej krvi dospelých aj pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila eozinofily v dýchacích cestách (merané v spúte) a v periférnej krvi, pričom zlepšila klinickú kontrolu astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách s dospelými pacientmi preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebo významné zlepšenia ranných FEV₁ (10,4 % vs 2,7 % zmena oproti východiskovej hodnote), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (peak expiratory flow rate, PEFr) (24,5 l/min vs 3,3 l/min zmena oproti východiskovej hodnote) a významné zníženie celkového použitia β-agonistu (-26,1 % vs -4,6 % zmena oproti východiskovej hodnote). Zlepšenie stavu denných a nočných príznakov astmy, ktoré boli hlásené pacientmi, bolo významne lepšie než s placebo.

Štúdie u dospelých preukázali schopnosť montelukastu doplniť klinický účinok inhalačných kortikosteroidov (% zmeny oproti východiskovej hodnote pre inhalovaný beklometazón plus montelukast vs beklometazón pre FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; použitie beta-agonistu: -8,70 % vs 2,64 %). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 µg dvakrát denne s nadstavcom) montelukast preukázal oveľa rýchlejšiu úvodnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie poskytoval beklometazón vyšší priemerný účinok liečby (% zmeny oproti východiskovej hodnote pre montelukast vs beklometazón pre FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; použitie beta-agonistu: -28,28 % vs -43,89 %). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobnú klinickú odpoveď (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV₁ o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu, pričom približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

Klinická štúdia sa uskutočnila za účelom zhodnotenia montelukastu pre symptomatickú liečbu sezónnej alergickej rinitídy u dospelých a dospievajúcich astmatických pacientov, 15 ročných a starších, so súbežnou sezónnou alergickou rinitídou. V tejto štúdii preukázal montelukast, v dávke 10 mg podávanej raz denne, štatisticky významné zlepšenie výsledku denných príznakov rinitídy, v porovnaní s placebo.

Hodnotenie denných príznakov rinitídy je priemer hodnotení denných nazálnych príznakov (priemer upchania nosa, nádcha, kýchanie, svrbenie nosa) a hodnotení nočných príznakov (priemer upchania nosa pri prebúdzaní, problémy pri zaspávaní a počet nočných prebudení). Celkové hodnotenie alergickej rinitídy pacientmi a lekármi sa v porovnaní s placebom významne zlepšilo. Hodnotenie účinnosti na astmu nebolo primárnym predmetom tejto štúdie.

V 8-týždňovej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov, montelukast v dávke 5 mg raz denne v porovnaní s placebom významne zlepšil dýchaciu funkciu (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % zmena oproti východiskovej hodnote; AM PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min zmena oproti východiskovej hodnote) a znížil potrebu použitia beta-agonistu 'podľa potreby' (-11,7 % vs +8,2 % zmena oproti východiskovej hodnote).

Významné zníženie bronchokonstrikcie indukovanej námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) sa preukázalo v 12-týždňovej štúdii u dospelých (maximálny pokles FEV_1 22,33 % pri montelukaste vs. 32,40 % pri placebe; čas obnovenia FEV_1 na východiskovú hodnotu ± 5 % bol 44,22 min vs. 60,64 min pri placebe). Tento účinok pretrvával počas celej 12-týždňovej štúdie. Zníženie EIB sa tiež preukázalo v krátkodobej štúdii u pediatrických pacientov (maximálny pokles FEV_1 18,27 % vs. 26,11 %; čas obnovenia FEV_1 na východiskovú hodnotu ± 5 % bol 17,76 min vs. 27,98 min). Účinok bol v oboch štúdiách preukázaný na konci dávkovacieho obdobia raz denne.

U astmatických pacientov, citlivých na kyselinu acetylsalicylovú, ktorí sú súbežne liečení inhalačnými a/alebo perorálnymi kortikosteroidmi, viedla liečba montelukastom v porovnaní s placebom k významnému zlepšeniu kontroly astmy (FEV_1 8,55 % vs. -1,74 % zmena oproti východiskovej hodnote a zníženie celkového použitia beta-agonistu -27,78 % vs. 2,09 % zmena oproti východiskovej hodnote).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za dve hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardná strava ju znižuje na 63 %.

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Cytochróm P450 2C8 je hlavný enzým v metabolizme montelukastu. Okrem toho sa v menšej miere môžu na metabolizme montelukastu zúčastňovať CYP 3A4 a 2C9, hoci sa preukázalo, že itraconazol, inhibitor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých jedincov, ktorí dostávali denne 10 mg montelukastu. Na základe výsledkov *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické koncentrácie montelukastu v plazme neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Podiel metabolitov na terapeutickom účinku montelukastu je minimálny.

Eliminácia

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

Charakteristiky u pacientov

U starších pacientov alebo pri miernej až strednej závažnej hepatálnej insuficiencii nie je potrebná úprava dávkovania. Neuskutočnili sa štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Keďže sa montelukast a jeho metabolity vylučujú žľou, nepredpokladá sa potreba úpravy dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Childovo-Pughovo skóre > 9) nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike montelukastu.

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobok odporúčanej dávky pre dospelých) sa pozoroval pokles plazmatických koncentrácií teofylínu. Pri odporúčanej dávke 10 mg raz denne sa tento účinok nepozoroval.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali prechodné malé sérové biochemické zmeny v ALT, glukóze, fosfore a triglyceridoch. Príznakmi toxicity u zvierat bola zvýšená exkrécia slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a iónová nerovnováha. Tieto príznaky sa objavili pri dávkovaní, ktoré predstavovalo > 17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. U opíc sa vedľajšie účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (> 232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinických dávkach). V štúdiách na zvieratách, pri systémovej expozícii presahujúcej klinickú systémovú expozíciu viac ako 24-násobne, montelukast neovplyvnil fertilitu alebo reprodukčný výkon. Mierne zníženie telesnej hmotnosti mláďat sa pozorovalo v štúdiu samičej fertility u potkanov pri dávke 200 mg/kg/deň (> 69-násobok klinickej systémovej expozície). V štúdiách na králikoch sa pri systémovej expozícii > 24-násobok klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami. U potkanov sa nepozorovali žiadne abnormality. Potvrdilo sa, že montelukast prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Pri testovaní maximálnej dávky po jednorázovom perorálnom podaní sodnej soli montelukastu v dávkach až do 5000 mg/kg u myší a potkanov (15 000 mg/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov) nedošlo k žiadnemu uhynutiu. Táto dávka je ekvivalentná 25 000-násobku odporúčanej dennej dávky u dospelých ľudí (vychádzajúcej z dávky u dospelého pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg).

Potvrdilo sa, že montelukast nie je fototoxický pre myši pri UVA, UVB alebo viditeľnom svetelnom spektre v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne > 200-násobok odvodený od systémovej expozície).

U hlodavcov nemal montelukast mutagénny účinok v testoch *in vitro* a *in vivo* a ani tumorogénny účinok.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro

laktóza, monohydrát
hydroxypropylcelulóza typu EF
celulóza, mikrokryštalická
kroskarmelóza, sodná soľ
stearát horečnatý

Filmotvorná vrstva

polyvinylalkohol

oxid titaničitý (E171)

makrogol 400

mastenec

oxid železitý, žltý (E172)

oxid železitý, červený (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v

OPA/ALU/PVC/ALU blistroch a vložené do škatuľky.

Veľkosti balenia:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57

1000 Ljubljana

Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0721/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.novembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. apríla 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Máj 2021