

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Belokast 5 mg

žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 5 mg montelukastu.

Pomocná látka so známym účinkom: Tento liek obsahuje 0,743 mg aspartámu (E951) v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta

Ružová tableta okrúhleho plochého tvaru so skosenými hranami.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Belokast je indikovaný v liečbe astmy ako prídavná liečba u tých pacientov s miernou až stredne ťažkou perzistentnou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie krátkodobo účinných β -agonistov „podľa potreby“ nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

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

Belokast je tiež indikovaný v profylaxii astmy, ktorej prevládajúcou zložkou je námahová bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku 6 – 14 rokov je jedna 5 mg žuvacia tableta denne, ktorá sa má užiť večer. Ak sa užíva v spojitosti s jedlom, má sa Belokast užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Pre túto vekovú skupinu nie je potrebná úprava dávkovania.

Všeobecné odporúčania

Terapeutický účinok lieku Belokast na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní lieku, aj keď je ich astma kontrolovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia.

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

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

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

Terapia liekom Belokast vo vzťahu k inej liečbe astmy

Keď je liečba Belokastom použitá ako prídavná liečba k inhalačným kortikosteroidom, Belokast nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Belokast 5 mg žuvacie tablety nepodávajú deťom vo veku menej ako 6 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Belokast 5 mg žuvacie tablety u detí vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov je potrebné použiť iný liek s nižším obsahom liečiva.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú pred prehltnutím požiť.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy

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

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami vrátane montelukastu vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy sprevádzaná klinickými príznakmi vaskulitídy zhodujúcimi

sa s Churgov-Straussovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou liečbou. Tieto prípady boli niekedy spojené so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej liečby. Aj napriek tomu, že kauzálny vzťah s antagonizmom leukotriénových receptorov nebol stanovený, majú lekári venovať pozornosť eozinofilii, vaskulitickej vyrážke, zhoršeniu pľúcnych príznakov, srdcovým komplikáciami a (alebo) neuropatii vyskytujúcej sa u svojich pacientov. Pacienti, u ktorých dôjde ku vzniku týchto príznakov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné postupy.

Liečba montelukastom neovplyvňuje potrebu vyhnúť sa užívaniu kyseliny acetylsalicylovej a ostatných nesteroidových protizápalových liečiv u pacientov s astmou citlivých na kyselinu acetylsalicylovú.

U dospelých, dospievajúcich a detí užívajúcich Belokast 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 Belokastu, ak sa takéto udalosti vyskytnú.

Belokast 5 mg obsahuje 0,74 mg aspartámu, zdroj fenylalanínu, čo majú vziať do úvahy pacienti s fenylketonúriou, Pacienti s neznášanlivosťou manitolu majú byť upozornení, že Belokast obsahuje manitol. Môže mať mierny laxatívny účinok.

Belokast 5 mg obsahuje sodík.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je substrát pre CYP 2C8, a v menej významnej miere aj pre 2C9 a 3A4. V klinickej štúdiu liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a gemfibrozil (inhibítor CYP 2C8 aj 2C9) zvýšil gemfibrozil systémovú expozíciu montelukastu 4,4-násobne. Nevyžaduje sa rutinná úprava dávkovania montelukastu pri súbežnom podávaní s gemfibrozilom alebo ďalšími silnými inhibítormi CYP 2C8, ale lekár si musí byť vedomý možnosti nárastu nežiaducich reakcií.

Na základe údajov *in vitro* sa nepredpokladajú klinicky významné liekové interakcie so slabšími inhibítormi CYP 2C8 (napr. trimetoprim). Súbežné podávanie montelukastu s itraconazolom, silným inhibítorom CYP 3A4, nevedlo k významnému zvýšeniu systémovej expozície montelukastu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Dojčiacie matky môžu užívať Belokast, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast bol v klinických štúdiách hodnotený nasledovne:

- 10 mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospelých pacientov vo veku 15 rokov a starších,
- 5 mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov.

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

Trieda orgánových systémov	Dospelí a dospelievajúci pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha	

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

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 špecifického názvu nežiaducej reakcie. Kategórie frekvencie boli určené na základe príslušných klinických štúdií.

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie*
Infekcie a nákazy	infekcia horného dýchacieho traktu †	veľmi časté

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie	Kategória frekvencie*
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	poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnie, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor§)	menej časté
	poruchy pozornosti, poruchy pamäti, tik	zriedkavé
	halucinácie, dezorientácia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky dysfémia	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-Strausovej 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 žľových ciest	zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)	časté
	hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene)	veľmi zriedkavé
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
<p>* Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa výskytu hláseného v databáze klinických štúdií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$).</p> <p>‡ Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich v klinických štúdiách placebo.</p> <p>‡ Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich v klinických štúdiách placebo.</p> <p>§ Kategória frekvencie: zriedkavé</p>		

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V dlhodobých štúdiách astmy sa montelukast podával dospelým pacientom v dávkach až do 200 mg denne počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg denne počas približne jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich reakcií.

Počas skúseností po uvedení montelukastu na trh a v klinických štúdiách boli hlásené akútne predávkovania montelukastom. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až do výšky 1 000 mg (približne 61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne zistenia boli zhodné s bezpečnostným profilom u dospelých a detských pacientov. Vo väčšine hlásení predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám.

Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie boli zhodné s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali abdominálnu bolesť, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú hyperaktivitu.

Manažment predávkovania

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom.

Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

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

ATC kód: R03DC03

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Mechanizmus účinku

Cysteinylleukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinylleukotriénové (CysLT) receptory, ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a majú účinky na dýchacie cesty, zahŕňajúce bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, cievnú permeabilitu a mobilizáciu eozinofilov.

Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálne účinná látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD₄ už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní.

Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k bronchodilatácii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala ranú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte) a v periférnej krvi a zároveň zlepšila klinickú kontrolu astmy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách u dospelých preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV₁ (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % vs. 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena oproti východiskovej hodnote

24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania β -agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1 % vs. -4,6 %). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných príznakov astmy bolo významne väčšie ako pri placebe.

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

V 8-týždňovej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,71 % vs. 4,16 %; zmena dopoludňajšieho PEFr oproti východiskovej hodnote 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) a znížil použitie β -agonistu „podľa potreby“ (zmena oproti východiskovej hodnote -11,7 % vs. +8,2 %).

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

Montelukast aj flutikazón tiež zlepšili kontrolu astmy podľa sekundárnych premenných hodnotených počas 12-mesačnej doby trvania liečby:

FEV₁ sa zvýšil z 1,83 l na 2,09 l v skupine s montelukastom a z 1,85 l na 2,14 l v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) zvýšenia FEV₁ bol -0,02 l s 95 % IS -0,06; 0,02. Priemerný nárast oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol 0,6 % v liečebnej skupine s montelukastom a 2,7 % v liečebnej skupine s flutikazónom. Rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v zmene oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol významný: -2,2 % s 95 % IS -3,6; -0,7.

Percento dní s použitím β -agonistu kleslo z 38,0 na 15,4 v skupine s montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v percente dní s použitím β -agonistu bol významný: 2,7 s 95 % IS 0,9; 4,5.

Percento pacientov s astmatickým záchvatom (astmatický záchvat definovaný ako obdobie zhoršenia astmy, ktoré si vyžiadalo liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu ambulancie lekára, pohotovosti alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine s montelukastom a 25,6 v skupine s flutikazónom; miera pravdepodobnosti (95 % IS) bola významná: rovná 1,38 (1,04; 1,84).

Percento pacientov, ktorí použili systémové (hlavne perorálne) kortikosteroidy počas trvania štúdie, bolo 17,8 % v skupine s montelukastom a 10,5 % v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel priemerov najmenších štvorcov bol významný: 7,3 % s 95 % IS 2,9; 11,7.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Montelukast sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Po podaní 10 mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná potrava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max} .

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 %. Potrava nemá pri chronickom podávaní klinicky významný vplyv.

Bezpečnosť a účinnosť sa dokázali v klinických štúdiách, kde sa 5 mg žuvacie tablety a 10 mg filmom obalené tablety podávali bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Distribúcia

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

Biotransformácia

Montelukast sa metabolizuje v značnej miere. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí boli plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedetegovateľné.

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 izotopom značeného montelukastu bolo 86 % izotopom značenej látky v priebehu 5 dní v stolici a menej ako 0,2 % v moči. Spolu s určením perorálnej biologickej dostupnosti to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľou.

Charakteristiky u pacientov

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)
sodná soľ kroskarmelózy
aspartám (E951)
čerešňová aróma
mikrokryštalická celulóza
hydroxypropylcelulóza (E463)
červený oxid železitý (E172)
magnéziumstearát.

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/Al blister, papierová škatuľka s potlačou. Každá papierová škatuľka obsahuje 28 (2x14) tabliet.

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

BELUPO, s.r.o., Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

14/0492/12-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. novembra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. marca 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

September 2022