

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Montelukast Organon 4 mg  
žuvacie tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 1,2 mg aspartámu (E 951) v jednej tablete.

Tento liek obsahuje až do 0,36 mg benzylalkoholu (E 1519) v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Ružová tableta oválneho bikonvexného tvaru, ktorá má na jednej strane vyryté 711.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Montelukast Organon je indikovaný v liečbe astmy ako prídavná liečba u tých pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou až stredne závažnou perzistentnou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie krátkodobo pôsobiacich  $\beta$ -agonistov „podľa potreby“ neposkytuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

Montelukast Organon môže byť tiež alternatívnou možnosťou liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov u pacientov vo veku 2 až 5 rokov 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).

Montelukast Organon je tiež indikovaný v profylaxii astmy vo veku od 2 rokov a viac, ktorej prevládajúcou zložkou je námahová bronchokonstrikcia.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého. Pre deti, ktoré majú problémy s užitím žuvacej tablety, je k dispozícii lieková forma granulát (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku Montelukast Organon 4 mg granulát). Odporúčaná dávka pre pediatrických pacientov vo veku 2 – 5 rokov je jedna 4 mg žuvacia tableta denne, ktorá sa má užiť večer. Ak sa užíva v spojitosti s jedlom, má sa Montelukast Organon užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Pre túto vekovú skupinu nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

### Všeobecné odporúčania

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

U pacientov s insuficienciou obličiek alebo miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o pacientoch so závažnou poruchou funkcie pečene. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

### Montelukast Organon ako alternatívna možnosť liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pri miernej perzistentnej astme

Montelukast sa neodporúča ako monoterapia u pacientov so stredne závažnou perzistentnou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej možnosti liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre deti s miernou perzistentnou astmou sa má zvážiť 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.

### Montelukast Organon ako profylaxia astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, u ktorých je prevládajúcou zložkou námahová bronchokonstrikcia

U pacientov vo veku 2 až 5 rokov môže byť prevládajúcim prejavom perzistentnej astmy námahová bronchokonstrikcia, čo si vyžaduje liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom je treba stav pacientov zhodnotiť. Ak nie je dosiahnutá dostatočná odpoveď, má sa zvážiť prídavná alebo odlišná liečba.

### Liečba liekom Montelukast Organon vo vzťahu k inej liečbe astmy

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

Pre dospelých a dospievajúcich vo veku 15 rokov a starších sú k dispozícii 10 mg filmom obalené tablety.

### *Pediatrická populácia*

Montelukast Organon 4 mg žuvacie tablety nepodávajú deťom vo veku menej ako 2 rokov. Bezpečnosť a účinnosť lieku Montelukast Organon 4 mg žuvacie tablety u detí vo veku menej ako 2 rokov neboli stanovené.

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

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

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa majú pred prehĺtnutím požiť.

## **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

Pacienti majú byť informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby na tento účel pri sebe mali k dispozícii svoju zvyčajnú vhodnú záchrannú liečbu. Ak dôjde k akútnemu záchvatu, má sa použiť krátkodobo pôsobiaci inhalačný  $\beta$ -agonista. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií krátkodobo pôsobiaceho  $\beta$ -agonistu než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojim 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 eozinofílii, vaskulitídnej vyrážke, zhoršujúcim sa pľúcnym príznakom, srdcovým komplikáciám a/alebo neuropatii vyskytujúcej sa u svojich pacientov. Pacienti, u ktorých dôjde k 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 všetkých vekových skupín užívajúcich montelukast boli hlásené neuropsychické udalosti, ako sú zmeny správania, depresia a suicidalita (pozri časť 4.8). Tieto príznaky môžu byť závažné a môžu pokračovať, ak sa liečba nevysadí. Preto sa má liečba montelukastom ukončiť, ak sa počas liečby objavia neuropsychické príznaky. Poučte pacientov a/alebo ich opatrovateľov, aby boli ostražití v súvislosti s neuropsychickými príhodami a aby v prípade výskytu týchto zmien v správaní upozornili lekára.**

##### Aspartám

Montelukast Organon obsahuje aspartám, zdroj fenylalanínu. Každá 4 mg žuvacia tableta obsahuje 1,2 mg aspartámu, čo zodpovedá 0,674 mg fenylalanínu v jednej dávke. Môže byť škodlivý pre pacientov s fenylketonúriou.

##### Sodík

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

##### Benzylalkohol

Tento liek obsahuje až do 0,36 mg benzylalkoholu v jednej tablete. Benzylalkohol môže spôsobiť alergické reakcie.

Vysoké množstvá sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast 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 nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu,

prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa zmenšila približne 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.

Štúdie *in vitro* preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (skúšaný substrát reprezentujúci lieky primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) však preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liekov metabolizovaných 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 štúdií 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 itrakonazolom, 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, vyhodnocujúcich 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 komparátorových skupín.

Montelukast Organon 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.

Dojčiace matky môžu užívať Montelukast Organon, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Montelukast Organon 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 u pacientov s perzistentnou astmou hodnotený nasledovne:

- 10 mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 15 rokov a starších,
- 5 mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov a
- 4 mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov.

Montelukast sa v klinickej štúdiu u pacientov s intermitentnou astmou hodnotil nasledovne:

- 4 mg granulát a žuvacie tablety u 1 038 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 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:

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                 | <b>Dospelí a dospelávajúci pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)</b> | <b>Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)</b> | <b>Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)</b> |
|---|---|--|--|
| <b>Poruchy nervového systému</b>                  | bolesť hlavy  | bolesť hlavy   |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>        | bolesť brucha   |  | bolesť brucha  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b> |   |  | smäd   |

Pri predĺženej liečbe v klinických skúšaníach s obmedzeným počtom 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.

Súhrnne bolo montelukastom liečených 502 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov minimálne po dobu 3 mesiacov, 338 po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri predĺženej liečbe sa bezpečnostný profil ani u týchto pacientov nezmenil.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené počas používania po uvedení lieku na trh sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov a špecifického názvu nežiaducej reakcie. Kategórie frekvencie boli určené na základe príslušných klinických skúšaní.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>   | <b>Nežiaduce reakcie</b>   | <b>Kategória frekvencie*</b> |
|-------------------------------------|--|------------------------------|
| 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                   | poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, insomnia, somnambulizmus, úzkosť, agitovanosť zahŕňajúca agresívne správanie alebo hostilitu, depresia, psychomotorická hyperaktivita (zahŕňajúca podráždenosť, nepokoj, tremor <sup>§</sup> ) | menej časté                  |
|                                     | poruchy pozornosti, poruchy pamäti, tik  | zriedkavé                    |
|                                     | halucinácie, dezorientácia, samovražedné myšlienky a správanie (suicidalita), obsedantno-kompulzívne príznaky, dysfémia  | veľmi zriedkavé              |
| Poruchy nervového systému           | závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, epileptický 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   | veľmi zriedkavé |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu   | hnačka <sup>‡</sup> , nauzea <sup>‡</sup> , vracanie <sup>‡</sup>                      | časté           |
|   | sucho v ústach, dyspepsia  | menej časté     |
| Poruchy pečene a žlčových ciest   | zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST)  | časté           |
|   | hepatitída (vrátane cholestatického, hepatocelulárneho a zmiešaného poškodenia pečene) | veľmi zriedkavé |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva   | vyrážka <sup>‡</sup>   | 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 <sup>‡</sup>   | časté           |
|   | asténia/únava, celková nevoľnosť, edém   | menej časté     |
| <p>*Kategória frekvencie: definovaná pre každú nežiaducu reakciu podľa výskytu hláseného v databáze klinických skúšaní: veľmi časté (<math>\geq 1/10</math>), časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>), menej časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>), zriedkavé (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>), veľmi zriedkavé (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup>Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako veľmi častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.</p> <p><sup>‡</sup>Táto nežiaduca reakcia, hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich montelukast, bola tiež hlásená ako častá u pacientov dostávajúcich v klinických skúšaníach placebo.</p> <p><sup>§</sup> 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/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich reakcií.

Po uvedení lieku na trh a v klinických štúdiách s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne 61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne nálezy sa zhodovali s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. Vo väčšine hlásených prípadov predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám.

#### Príznaky predávkovania

Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce reakcie sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, 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**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiastmatiká, antagonisty leukotriénových receptorov  
ATC kód: R03D C03

#### Mechanizmus účinku

Cysteinylleukotriény ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinylleukotriénové receptory (CysLT), 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 CysLT<sub>1</sub> receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou  $LTD_4$  už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený  $\beta$ -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). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 až 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil 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 FEV<sub>1</sub> (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % vs. 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (peak expiratory flow rate, PEFr) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania  $\beta$ -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 FEV<sub>1</sub> v % oproti východiskovej hodnote pre inhalačný beklometazón plus montelukast oproti beklometazónu: 5,43 % oproti 1,04 %; použitie  $\beta$ -agonistu: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200  $\mu$ g dvakrát denne s inhalačným nadstavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV<sub>1</sub> oproti východiskovej hodnote pre montelukast oproti beklometazónu: 7,49 % oproti 13,3 %; použitie  $\beta$ -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 FEV<sub>1</sub> o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu, zatiaľ čo približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov zlepšil montelukast 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom ukazovatele kontroly astmy bez ohľadu na súbežnú liečbu kontrolórom (kortikosteroidy na inhaláciu/rozprašovanie alebo dinátriumkromoglykát na inhaláciu/rozprašovanie). Šesťdesiat percent pacientov neužívalo inú liečbu kontrolórmami.

Montelukast v porovnaní s placebom zlepšil denné príznaky (zahŕňajúce kašeľ, sipot, ťažkosti s dýchaním a obmedzenie aktivity) a nočné príznaky. Montelukast v porovnaní s placebom znížil tiež užívanie  $\beta$ -agonistu „podľa potreby“ a záchranú liečbu kortikosteroidmi pri zhoršení astmy. Pacienti užívajúci montelukast boli viac dní bez astmy ako pacienti, ktorí užívali placebo. Terapeutický účinok sa dosiahol po prvej dávke.

V 12-mesačnej placebom kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizodickými exacerbáciami montelukast v dávke 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významne ( $p \leq 0,001$ ) znížil ročnú mieru epizód exacerbácie astmy (exacerbation episodes, EE) (1,60 EE oproti 2,34 EE). [EE definované ako  $\geq 3$  po sebe idúce dni s dennými príznakmi vyžadujúcimi použitie  $\beta$ -agonistu alebo kortikosteroidov (perorálne alebo inhalačné) alebo hospitalizáciu z dôvodu astmy]. Percentuálne zníženie ročnej miery EE bolo 31,9 %, s 95 % IS 16,9; 44,1.

V placebom kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, ktorí mali intermitentnú astmu, ale nemali perzistentnú astmu, sa liečba montelukastom podávala počas 12-mesačného obdobia, buď v režime so 4 mg montelukastu raz denne alebo ako séria 12-dňových cyklov, z ktorých každý začal, keď nastala epizóda intermitentných príznakov. Medzi pacientmi liečenými 4 mg montelukastu alebo placebom sa nepozoroval významný rozdiel v počte epizód astmy vyúsťujúcich do astmatického záchvatu, definovaného ako epizóda astmy vyžadujúca si využitie zdravotnej starostlivosti, ako napr. neplánovaná návšteva ambulancie lekára, pohotovosti alebo nemocnice, alebo liečbu perorálnymi, intravenóznymi alebo intramuskulárnymi kortikosteroidmi.

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 FEV<sub>1</sub> 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  $\beta$ -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 záchrannej 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:

FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> bol -0,02 l s 95 % IS -0,06; 0,02. Priemerný nárast oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> bol významný: -2,2 % s 95 % IS -3,6; -0,7.

Percento dní s použitím  $\beta$ -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  $\beta$ -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 FEV<sub>1</sub> 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> na východiskovú hodnotu pred námahou ± 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 vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV<sub>1</sub> 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV<sub>1</sub> na východiskovú hodnotu pred námahou ± 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 FEV<sub>1</sub> 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 absorbuje. Po podaní 10 mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C<sub>max</sub>) dosiahne za 3 hodiny (T<sub>max</sub>). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardné jedlo neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C<sub>max</sub>. Bezpečnosť a účinnosť sa dokázali v klinických skúšaniach, kde sa 10 mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5 mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C<sub>max</sub> dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardné jedlo ju zníži na 63 %.

Po podaní 4 mg žuvacej tablety pediatrickým pacientom vo veku 2 až 5 rokov nalačno sa C<sub>max</sub> dosiahne 2 hodiny po podaní. Priemerná C<sub>max</sub> je o 66 % vyššia, zatiaľ čo priemerná C<sub>min</sub> je nižšia ako u dospelých užívajúcich 10 mg tabletu.

### Distribúcia

Viac než 99 % montelukastu sa viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8 – 11 litrov. Štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne 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, inhibítor CYP 3A4, nezmenil farmakokinetické parametre montelukastu u zdravých osôb, ktoré 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 perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa v priebehu 5 dní vylúčilo stolicou 86 % rádioaktívne značenej dávky a močom sa vylúčilo < 0,2 % rádioaktívne značenej dávky. Spolu s hodnotami

perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľučou.

#### Charakteristiky u pacientov

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u starších pacientov, ani u pacientov s miernou až stredne závažnou 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 so závažnou 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/m<sup>2</sup> u myší a 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 (E 421)  
mikrokryštalická celulóza  
hydroxypropylcelulóza (E 463)  
červený oxid železitý (E 172)  
sodná soľ kroskarmelózy  
čerešňová aróma obsahujúca benzylalkohol (E 1519)  
aspartám (E 951)  
stearát horečnatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Balené v polyamidovom/PVC/hliníkovom blistrovom balení v:  
blistroch v baleniach po: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 a 200 tabliet.  
blistroch (umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky) v baleniach po: 49 x 1, 50 x 1 a 56 x 1 tabliet.  
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

N.V. Organon  
Kloosterstraat 6  
5349 AB Oss  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

14/0662/10-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20.septembra 2010  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. októbra 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2023