

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR Junior 5 mg žvýkáci tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáci tableta obsahuje montelukastum natricum odpovídající montelukastum 5,0 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mg aspartamu (E 951) v jedné tabletě.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,45 mg benzylalkoholu (E 1519) v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta.

Růžová, kulatá, bikonvexní, o průměru 9,5 mm, s vyraženým „SINGULAIR“ na jedné straně a s „MSD 275“ na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

Přípravek Singulair může rovněž být použit jako alternativní léčba k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách u pacientů s mírným perzistentním astmatem bez závažných astmatických záchvatů v nedávné anamnéze, které vyžadovaly použití perorálních kortikosteroidů, a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Přípravek Singulair je rovněž indikován k profylaxi astmatu, kde je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let je jedna 5mg žvýkáci tableta denně užívaná večer. Tablety je třeba před spolknutím rozžvýkat. Pokud se užívá s jídlem, musí se přípravek Singulair užít 1 hodinu před nebo 2 hodiny po jídle. U této věkové skupiny není žádná úprava dávky potřebná.

Obecná doporučení

Terapeutické účinky přípravku Singulair na parametry zvládnání astmatu se objeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby v užívání přípravku Singulair pokračovali, i pokud bude jejich astma pod kontrolou, stejně jako v obdobích jeho zhoršení.

U pacientů s renální nedostatečností ani u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. O pacientech s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

Přípravek Singulair jako alternativní možnost léčby mírného, perzistentního astmatu k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách

Montelukast v monoterapii se u pacientů se středně těžkým perzistentním astmatem nedoporučuje. Použití montelukastu jako alternativní možnosti k léčbě inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách u dětí s mírným perzistentním 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 používat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.1). Mírné perzistentní 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 uspokojivého zvládnutí astmatu, je nutno zvážit potřebu dodatečné nebo jiné protizánětlivé léčby založené na krokovém schématu léčby astmatu. Pacienty je nutno s ohledem na zvládnání astmatu pravidelně kontrolovat.

Léčba přípravkem Singulair v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu

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

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

Pediatrická populace

Nepodávejte přípravek Singulair Junior 5 mg žvýkácí tablety dětem ve věku do 6 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Singulair 5 mg žvýkácí tablety u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena.

Pro pediatrické pacienty ve věku 2 až 5 let jsou k dispozici 4mg žvýkácí tablety.

Pro pediatrické pacienty ve věku od 6 měsíců do 5 let jsou k dispozici 4mg granule.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety je potřeba před polknutím rozžvýkat.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienty je nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci po ruce. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací 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 perorální kortikosteroidy při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churg-Straussově syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy byly někdy spojeny se snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Ačkoliv příčinná souvislost s antagonismem leukotrienových receptorů nebyla prokázána, lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací a/nebo neuropatie. Pacienti, u kterých se tyto symptomy vyvinou, musí být znovu vyšetřeni a jejich léčebné režimy přehodnoceny.

Léčba montelukastem nemění potřebu zabránit pacientům s aspirin senzitivním astmatem v užívání přípravku s obsahem kyseliny acetylsalicylové a dalších nesteroidních protizánětlivých léčiv.

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.

Aspartam

Přípravek Singulair obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Jedna 5mg žvýkáci tableta obsahuje 1,5 mg aspartamu, což odpovídá 0,842 mg fenylalaninu na jednu dávku. Může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií.

Sodík

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

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,45 mg benzylalkoholu v tabletě. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Velké objemy se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, nebo u těhotných či kojících žen, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Montelukast lze podávat s jinými terapiemi 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/norethisteron 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 jsou 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 (sondovací substrát reprezentující léčiva, která jsou převážně metabolizovaná 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 do menší míry také 2C9 a 3A4. Údaje z klinické studie lékových interakcí zahrnující montelukast a gemfibrozil (což je inhibitor jak CYP 2C8, tak 2C9) prokázaly, že gemfibrozil zvyšoval systémovou expozici montelukastu 4,4krát. Při současném podávání s gemfibrozilem nebo s jinými silnými inhibitory CYP 2C8 není rutinní

úprava dávkování montelukastu potřebná, ale lékař si musí být vědom možnosti zvýšení výskytu nežádoucích účinků.

Na základě údajů *in vitro* se klinicky významné lékové interakce se slabšími inhibitory CYP 2C8 (např. trimethoprimem) nepředpokládají. Současné podávání montelukastu s itraconazolem, silným inhibitorem 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.

Přípravek Singulair lze v těhotenství užívat pouze, pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

Kojení

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

Přípravek Singulair mohou kojící matky užívat, pouze pokud se má za to, že to je jasně nezbytné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Singulair nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, jednotlivci hlásili ospalost nebo závrať.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

- 10mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých a dospívajících pacientech ve věku 15 let a starších, a
- 5mg žvýkací tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 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:

Třídy orgánových systémů	Dospělí a dospívající pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatrickí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha	

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.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh jsou uvedeny v tabulce dále podle třídy orgánových systémů a specifických nežádoucích účinků. Kategorie četnosti byly odhadnuty na základě relevantních klinických studií.

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie četnosti*
Infekce a infestace	infekce horních cest dýchacích [†]	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 eozinofily	Velmi vzácné
Psychiatrické poruchy	abnormální sny včetně nočních můr, insomnie, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor [§])	Méně časté
	porucha pozornosti, porucha paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), obsedantně-kompulzivní syndromy, dysfemie	Velmi vzácné
Poruchy nervového systému	závratě, ospalost, parestezie/hypoestezie, záchvaty křečí	Méně časté
Srdeční poruchy	palpitace	Vzácné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	epistaxe	Méně časté
	Churg-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	pulmonární eozinofilie	Velmi vzácné
Gastrointestinální poruchy	průjem [‡] , nauzea [‡] , zvracení [‡]	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 [‡]	Časté
	tvorba modřin, kopřivka, pruritus	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 [‡]	Časté
	astenie/únava, malátnost, edém	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 ($< 1/10\,000$).

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Kategorie četnosti*
† Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem.		
‡ Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem.		
§ Kategorie četnosti: vzácné		

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 do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích příhod.

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 projevy.

Symptomy předávkování

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

Léčba předávkování

Nejsou k dispozici žádné specifické údaje ohledně léčby předávkování montelukastem. Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonisté leukotrienových receptorů

ATC kód: R03D C03

Mechanismus účinku

Cysteinylové leukotrieny (LTC₄, LTD₄, LTE₄) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, například z žírných buněk a eozinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou 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 eozinofilů.

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 k bronchodilatačnímu účinku navozenému montelukastem aditivní. Léčba montelukastem inhibovala jak časnou, tak pozdní fázi

bronchokonstrikce navozené antigenním podnětem. Montelukast, v porovnání s placebem, snižoval u dospělých a pediatrických pacientů počty eozinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eozinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi za zlepšení klinické kontroly astmatu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Ve studiích na dospělých 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 l/min oproti 3,3 l/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 prokázaly u montelukastu schopnost adice ke klinickému účinku inhalačních kortikosteroidů (% změny výchozích hodnot FEV₁ pro inhalační beklometason plus montelukast v porovnání s beklometasonem: 5,43 % oproti 1,04 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β -agonisty: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometasonem (200 μ g 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: 7,49 % oproti 13,3 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β -agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometasonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometasonem dosáhlo zlepšení FEV₁ přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

V 8týdenní studii na pediatrických pacientech ve věku od 6 do 14 let 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 l/min oproti 17,8 l/min) a snižoval používání β -agonistů „dle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Ve 12měsíční studii porovnávající účinnost montelukastu s inhalačním flutikasonem na zvládnání astmatu u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 14 let s mírným perzistentním 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 léčené montelukastem a z 60,9 na 86,7 ve skupině léčené 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, -0,9), nicméně v limitu, který byl předem definován jako klinicky nikoli horší. Jak montelukast, tak flutikason rovněž během 12měsíčního období léčby zlepšovaly zvládnání astmatu s ohledem na sekundární proměnné:

FEV₁ se zvýšilo z 1,83 litru na 2,09 litru ve skupině léčené montelukastem a z 1,85 litru na 2,14 litru ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení FEV₁ získaný metodou nejmenších čtverců byl -0,02 litru s 95% intervalem spolehlivosti -0,06, 0,02. Střední hodnota zvýšení výchozí hodnoty predikovaného FEV₁ v % byla 0,6 % ve skupině léčené montelukastem a 2,7 % ve skupině léčené flutikasonem. Rozdíl ve středních hodnotách změny výchozích hodnot predikovaného FEV₁ v % získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: -2,2 % s 95% intervalem spolehlivosti -3,6, -0,7.

Procento dnů, kdy byl použit β -agonista se ve skupině léčené montelukastem snížilo z 38,0 na 15,4 a z 38,5 na 12,8 ve skupině léčené 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, 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, 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, 11,7.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce (EIB) bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých (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 (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 astmatických pacientů citlivých na kyselinu acetylsalicylovou současně léčených inhalačními a/nebo perorálními kortikosteroidy vedla léčba montelukastem v porovnání s placebem k významnému zlepšení zvládnutí astmatu (změna výchozích hodnot FEV₁ 8,55 % oproti -1,74 % a pokles z výchozích hodnot celkového používání β -agonistů -27,78 % oproti 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle vstřebává. V případě 10mg potahovaných tablet se u dospělých nalačno střední hodnoty maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) dosáhne 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 10mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

V případě 5mg žvýkacích tablet se u dospělých nalačno C_{max} dosáhne 2 hodiny po podání. Střední hodnota perorální biologické dostupnosti je 73 %, přičemž běžné jídlo ji snižuje na 63 %.

Distribuce

Montelukast je z více než 99 % navázán na plazmatické proteiny. Distribuční objem v rovnovážném stavu montelukastu je v průměru 8 až 11 litrů. Studie na potkanech 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 itraconazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které užívaly 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 těžkou nedostatečností jater není úprava dávky potřebná. 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 nejsou k dispozici žádné údaje (Child-Pughovo skóre >9).

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, glukózy, fosforu a triglyceridů, jež byly přechodné povahy. Projevy 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 placentální 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 (vztaženo 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 tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol (E 421)
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolóza (E 463)
Červený oxid železitý (E 172)
Sodná sůl kroskarmelózy
Třešňové aroma obsahující benzylalkohol (E 1519)
Aspartam (E 951)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 7 potahovaných tablet
28 potahovaných tablet
98 potahovaných tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/350/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2.6.1999

Datum posledního prodloužení registrace: 5.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 4. 2023