

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR[®] 5 Junior
SINGULAIR 10

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

SINGULAIR 5 Junior

Jedna žvýkácí tableta obsahuje: montelukastum natricum – 5,2 mg, což je molární ekvivalent 5,0 mg montelukastum.

Pomocná látka : aspartam (E 951) 1,5 mg v jedné tabletě.

SINGULAIR 10

Jedna potahovaná tableta obsahuje: montelukastum natricum – 10,4 mg, což je molární ekvivalent 10,0 mg montelukastum.

Pomocná látka : monohydrát laktosy 89,3 mg v jedné tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

SINGULAIR 5 Junior – žvýkácí tablety

(růžové, kulaté, bikonvexní žvýkácí tablety, na jedné straně tablety vyraženo „SINGULAIR“, na druhé straně „MSD 275“)

SINGULAIR 10 – potahované tablety

(světle béžové, čtverhranné, bikonvexní potahované tablety, na jedné straně tablety vyraženo „SINGULAIR“, na druhé „MSD 117“)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

SINGULAIR 10 a SINGULAIR 5 Junior jsou součástí integrované léčby astma bronchiale u dospělých starších 15 let a dětí od 6 do 14 let.

SINGULAIR 10 a SINGULAIR 5 Junior jsou indikovány ke zmírnění denních a nočních symptomů sezónní alergické rýmy u dospělých starších 15 let a dětí od 6 do 14 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

SINGULAIR je nutno užívat jednou denně. Při astmatu je nutno dávku užívat večer. Při sezónní alergické rýmě lze dobu podávání léku upravit individuálně podle potřeb pacienta. Pacienti trpící astmatem i sezónní alergickou rýmou musí užívat pouze jednu tabletu denně večer.

Dospělí starší 15 let s astmatem a/nebo sezónní alergickou rýmou užívají jednu tabletu přípravku SINGULAIR 10 (10 mg) denně.

Děti od 6 do 14 let s astmatem a/nebo sezónní alergickou rýmou užívají jednu žvýkací tabletu přípravku SINGULAIR 5 Junior (5 mg) denně.

Obecná doporučení

Terapeutický efekt přípravku SINGULAIR při léčbě bronchiálního astmatu se projeví během jednoho dne. SINGULAIR může být podáván s jídlem nebo na lačno. Pacienti by měli být poučeni, že v léčbě přípravkem SINGULAIR se pokračuje nejen při zhoršení, ale i v klidové fázi astmatu.

Pro dětské pacienty, pro pacienty pokročilejšího věku, pro pacienty s renální insuficiencí nebo s mírným až středně těžkým jaterním poškozením, ani pro pacienty jednoho nebo druhého pohlaví není nutná zvláštní úprava dávkování.

Léčba přípravkem SINGULAIR ve vztahu k další léčbě astmatu

SINGULAIR může být podáván spolu s dalšími preparáty pro léčbu astmatu.

Úprava současné léčby:

Bronchodilatancia: SINGULAIR může být přidán k léčebnému schématu pacientů, u kterých samotná bronchodilatancia nemají adekvátní efekt. Když dojde k příznivé klinické odezvě (obvykle po první dávce), léčba bronchodilatancii může být omezena.

Inhalace kortikosteroidů: Léčba přípravkem SINGULAIR může zlepšovat efekt léčby inhalovanými kortikosteroidy. Dávkování kortikosteroidů může být omezeno. Dávkování by mělo být omezováno postupně a pod lékařským dohledem. U některých pacientů je možné vyloučit kortikosteroidy úplně. SINGULAIR by neměl být náhlou náhradou za inhalované kortikosteroidy.

4.3 Kontraindikace

Přecitlivělost ke všem komponentám přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Účinnost přípravku SINGULAIR pro perorální užití nebyla při léčení akutního astmatického záchvatu sledována. Proto by se SINGULAIR pro perorální užití k léčení akutního astmatického záchvatu neměl užívat. Je třeba pacienta upozornit, aby měl pro tento případ připraven vhodný lék.

Pokud se doprovodná terapie inhalačními kortikoidy za lékařské kontroly postupně snižuje, nesmí být přípravek SINGULAIR použit k náhlé substituci za inhalační nebo perorální kortikosteroidy.

Po snížení dávky systémových kortikosteroidů u pacientů, jimž byly podávány antiastmatické přípravky včetně antagonistů receptorů leukotrienu, došlo ve výjimečných případech k rozvoji jednoho nebo několika z následujících stavů: eosinofilie, vaskulitická vyrážka, zhoršení plicních symptomů, srdeční komplikace a/nebo neuropatie, někdy diagnostikované jako Churg-Straussův syndrom a systémová eosinofilní vaskulitida. I když příčinný vztah s antagonismem receptorů pro leukotrieny nebyl zjištěn, doporučuje se při plánovaném snížení dávky systémových kortikosteroidů u pacientů, jimž se podává SINGULAIR, opatrnost a odpovídající klinické monitorování.

Nedoporučuje se podávat SINGULAIR 5 Junior dětem mladším 6 let a SINGULAIR 10 osobám mladším 15 let.

Přípravek SINGULAIR 5 Junior obsahuje 1,5 mg aspartamu v jedné tabletě. Aspartam je zdrojem fenylalaninu, který může být škodlivý pro osoby s fenylketonurií.

Přípravek SINGULAIR 10 obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako je intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy či malabsorbce glukózy a galaktózy, by neměli užívat tento přípravek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

SINGULAIR může být užíván s ostatními léky běžně používanými pro prevenci a chronickou léčbu astmatu a léčbu alergické rýmy. Podle studií interakcí léčiv doporučená klinická dávka montelukastu nemá klinicky významný efekt na žádné z těchto léčiv: theofylin, prednison, prednisolon, orální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 35/1), terfenadin, digoxin a warfarin.

U jedinců, kteří současně užívali fenobarbital, byla zmenšena plocha pod časovou křivkou plazmatické koncentrace montelukastu (AUC) asi o 40 %. Vzhledem k tomu, že montelukast je metabolizován prostřednictvím CYP 3A4, je třeba opatrnosti, zejména u dětí, pokud je montelukast podáván současně s induktory CYP 3A4, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

Studie *in vitro* prokázaly, že montelukast je inhibitorem CYP2C8. Avšak výsledky klinické studie, které se zabývaly interakcí léků včetně montelukastu a rosiglitazonu (zkušební substrát reprezentující léky primárně metabolizované CYP2C8) ukázaly, že montelukast neinhibuje CYP2C8 *in vivo*. Proto se nepředpokládá, že by montelukast výrazně změnil metabolismus léků metabolizovaných tímto enzymem (např. paklitaxelu, rosiglitazonu a repaglinidu).

4.6 Těhotenství a kojení

Užívání během těhotenství

U gravidních žen nebyl přípravek SINGULAIR sledován. V těhotenství by měl být přípravek SINGULAIR podáván jen v nezbytně nutných případech.

Po uvedení přípravku na trh byly celosvětově vzácně hlášeny vrozené defekty končetin u potomků žen léčených přípravkem SINGULAIR během těhotenství. Většina těchto žen užívala během těhotenství i další léčivé přípravky proti astmatu. Příčinná souvislost mezi těmito případy a přípravkem SINGULAIR nebyla prokázána.

Užívání v období kojení

Není známo, že by se přípravek SINGULAIR vylučoval do mateřského mléka. Protože mnoho léků se však do mateřského mléka vylučuje, SINGULAIR by se měl kojícím ženám podávat s opatrností.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není známo, že by přípravek SINGULAIR ovlivňoval schopnost řídit vozidlo nebo pracovat se stroji.

4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl hodnocen v klinických studiích následujícím způsobem:

- 10mg potahované tablety přibližně u 4 000 dospělých pacientů ve věku 15 let a starších,
- 5mg žvýkácké tablety přibližně u 1 750 dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let

Ve studiích byly u pacientů, kteří užívali montelukast, uváděny často ($> 1/100$, $< 1/10$) a ve větším rozsahu než u pacientů užívajících placebo následující nežádoucí účinky v souvislosti s podáváním léku:

Klasifikace podle tělesných systémů	Dospělí pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n = 795)	Dětsí pacienti ve věku od 6 do 14 let (jedna 8týdenní studie; n = 201) (dvě 56týdenní studie; n = 615)
Poruchy nervového systému:	bolest hlavy	bolest hlavy
Gastrointestinální poruchy:	bolest břicha	

Profil bezpečnosti se při dlouhodobé léčbě v klinických studiích u omezeného počtu pacientů po dobu až 2 let u dospělých a po dobu až 12 měsíců u dětských pacientů ve věku od 6 do 14 let neměnil.

Velmi vzácně byly po uvedení přípravku na trh popsány následující nežádoucí účinky:

Poruchy krve a lymfatického systému: zvýšený sklon ke krvácení

Poruchy imunitního systému: hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe, infiltrace jater eosinofily

Psychiatrické poruchy: abnormální sny včetně nočních můr, halucinace, nespavost, podrážděnost, úzkost, neklid, agitovanost, včetně agresivního chování, třes, deprese, ve velmi vzácných případech sebevražedné myšlenky a chování

Poruchy nervového systému: závrať, malátnost, parestázie/hypoestézie, záchvaty křečí

Srdeční poruchy: palpitace

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy: epistaxe.

Gastrointestinální poruchy: průjem, sucho v ústech, dyspepsie, nauzea, zvracení

Poruchy jater a žlučových cest: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST), cholestatická hepatitida

Poruchy kůže a podkožní tkáně: angioedém, tvorba modřin, kopřivka, svědění, vyrážka, erythema nodosum

Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně: artralgie, myalgie, včetně svalových křečí

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie, myalgie, včetně svalových křečí.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace: asténie/únava, nevolnost, edém, pyrexie. Během léčby astmatických pacientů montelukastem byly hlášeny velmi vzácné případy Churg-Straussova syndromu (CSS) (viz bod 4.4).

4.9 Předávkování

Po jednorázové perorální dávce 5 000 mg/kg montelukastu myším ($15\,000\text{ mg/m}^2$) a potkanům ($30\,000\text{ mg/m}^2$) nedošlo k úhynu zvířat. Tato dávka představuje 25 000násobek doporučené denní dávky pro dospělého člověka (vážícího 50 kg).

Pro předávkování přípravkem SINGULAIR není známa žádná specifická léčba. Ve studiích s dospělými pacienty s chronickým astmatem byl SINGULAIR podáván v dávkách 200 mg/den po dobu 22 týdnů a při krátkodobé studii 900 mg/den po dobu jednoho týdne bez klinicky významných vedlejších účinků.

Jako zkušenost po uvedení přípravku na trh a v klinických studiích se objevily zprávy o akutním předávkování přípravkem SINGULAIR. Zahnuje to zprávy o dospělých a dětech s dávkou větší než 1 000 mg (přibližně 61 mg/kg u 42měsíčních dětí). Klinické a laboratorní nálezy byly ve shodě s profilem bezpečnosti u dospělých a dětských pacientů. Ve většině zaznamenaných případů

předávkování nebyly žádné nežádoucí účinky. Nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky byly v souladu s profilem bezpečnosti montelukastu a zahrnovaly bolest břicha, spavost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Není známo, zda je montelukast možné eliminovat peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antagonista leukotrienových receptorů
ATC kód: R03DC03

Cysteinylové leukotrieny (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, například z žírných buněk a eosinofilů. Tyto důležité proastmatické mediátory se vážou na cysteinyl-leukotrienové (CysLT) receptory. Receptor CysLT typu 1 ($CysLT_1$) se nachází v dýchacích cestách člověka (včetně buněk hladkého svalu dýchacích cest a makrofágů dýchacích cest) a na dalších prozánětlivých buňkách (včetně eosinofilů a některých myeloidních kmenových buněk). Byla zjištěna korelace mezi CysLT a patofyziologií astmatu a alergické rýmy. Při astmatu patří mezi leukotrieny zprostředkované účinky řada reakcí dýchacích cest, včetně bronchokonstrikce, sekrece hlenu, vaskulární permeability a zmnožení eosinofilů. Při alergické rýmě se po expozici alergenu uvolňují CysLT z nosní sliznice během reakce jak časně, tak i pozdní fáze, a souvisejí se symptomy alergické rýmy. Bylo zjištěno, že intranazální expozice CysLT zvětšuje rezistenci nosní části dýchacích cest a zhoršuje symptomy neprůchodnosti nosu.

Montelukast je sloučenina se silným protizánětlivým účinkem, aktivní po perorálním podání. Biochemické a farmakologické studie prokázaly, že se váže s vysokou afinitou a selektivitou na receptor $CysLT_1$ (přednostně před ostatními farmakologicky důležitými receptory dýchacího traktu, jako například prostanooidní, cholinergní nebo β -adrenergní receptory). Montelukast silně inhibuje fyziologický účinek leukotrienů LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 na $CysLT_1$ receptor bez jakéhokoliv agonistického účinku.

U astmatických pacientů montelukast silně inhibuje cysteinyl-leukotrienové receptory. Schopnost montelukastu inhibovat cysteinyl-leukotrienové receptory byla prokázána ve studii, ve které dávka 5 mg (i nižší) významně blokovala bronchokonstrikci indukovanou pomocí LTD_4 . Po perorálním podání způsoboval montelukast bronchodilataci během 2 hodin. Tento účinek měl aditivní efekt na bronchodilataci způsobenou β -agonisty.

Klinické studie – astma

Podle klinických studií je SINGULAIR vhodný u dospělých i dětí pro profylaxi a chronickou léčbu astmatu, především pak pro profylaxi denních i nočních symptomů, pro léčbu astmatických pacientů přecitlivělých na aspirin a pro profylaxi bronchokonstrikce, způsobené tělesným pohybem. SINGULAIR je účinný samostatně nebo v kombinaci s ostatními léky, používanými k udržovací terapii chronického astmatu. SINGULAIR může být užíván současně spolu s inhalačními kortikosteroidy jako doplňkový lék s aditivními účinky nebo ke snížení dávky inhalovaných kortikosteroidů, pokud je onemocnění stabilizováno.

Dospělí ve věku 15 let a starší

U pacientů starších 15 let byly provedeny dvě dvojitě slepé studie s 12 týdny kontrolní léčby placebem. Ukázalo se, že při dávkování přípravku SINGULAIR 10 mg jednou denně večer došlo k významnému zlepšení parametrů sledovaných při kontrole astmatu, tedy astmatických symptomů, respiračních funkcí a potřeby β -agonistů.

Ve srovnání s placebem SINGULAIR statisticky významně zlepšil noční probouzení a denní symptomy popisované pacienty. Specifické projevy astmatu, jako astmatické záchvaty, akutní použití

kortikosteroidů, vysazení v důsledku zhoršení astmatu, exacerbace astmatu byly rovněž významně lepší, než při podávání placeba. Počet dní bez astmatických symptomů byl významně vyšší než při podávání placeba. Celkové hodnocení astmatu lékaři i pacienti bylo významně lepší než při podávání placeba, stejně tak hodnocení kvality života s astmatem ve všech oblastech, především co se týká normální denní aktivity a projevů astmatu. SINGULAIR významně zlepšil ranní usilovně vydechnutou vitální kapacitu za jednu sekundu (FEV_1), dopolední a odpolední největší dosažený průtok při záznamu usilovného výdechu (vrcholová expirační průtoková rychlost – PEFr) a ve srovnání s placebem významně snížil potřebu β -agonistů.

Terapeutický efekt byl dosažen po první dávce a přetrvával během celého 24hodinového dávkovacího intervalu. Přípravek měl také konstantní efekt v průběhu chronické jednorocní studie při nepřetržitém užívání jednou denně. Ukončení medikace po 12týdenní léčbě přípravkem SINGULAIR nezpůsobilo zpětné zhoršení astmatu.

Ve srovnání s inhalovaným beklometasonem (200 μ g dvakrát denně z respirátoru) prokázal SINGULAIR rychlejší počáteční odezvu, ačkoli během celých 12 týdnů trvání léčby bylo beklometasonem dosaženo v průměru vyššího terapeutického efektu. U vysokého procenta pacientů, léčených přípravkem SINGULAIR, byla nicméně dosažena podobná klinická odezva jako s inhalovaným beklometasonem.

Děti ve věku 6–14 let

Jedna 5mg žvýkací tableta užívaná denně večer významně snížila u dětí ve věku 6–14 let exacerbaci astmatu ve srovnání s placebem. Zlepšilo se také celkové hodnocení pacientů a hodnocení kvality života pediatrii. SINGULAIR rovněž významně zlepšil ranní FEV_1 a snížila se denní spotřeba β -agonistů. Terapeutického účinku bylo dosaženo po první dávce a zůstal zachován při užívání jednou denně až po dobu šesti měsíců.

Studie růstu

Dvě kontrolované studie prokázaly, že montelukast neovlivňuje u předpubertálních dětských astmatiků rychlost růstu. Ve studii s dětmi ve věku od 6 do 11 let byla rychlost růstu měřená rychlostí růstu kratší dolní končetiny u dětí léčených montelukastem v dávce 5 mg jednou denně po dobu 3 týdnů ve srovnání s placebem podobná a u pacientů léčených inhalací budesonidu (200 μ g dvakrát denně) po dobu 3 týdnů byla statisticky významně nižší ve srovnání s placebem. V 56týdenní studii u dětí ve věku od 6 do 8 let byla lineární rychlost růstu podobná u pacientů léčených montelukastem v dávce 5 mg jednou denně a placebem (střední hodnota získaná metodou nejmenších čtverců LS (least squares) montelukast a placebo: 5,67 a 5,64 cm/rok, v uvedeném pořadí) a byla statisticky významně nižší (průměrné hodnoty LS: 4,86 cm/rok) u pacientů léčených inhalačním beklometasonem (200 μ g dvakrát denně) ve srovnání s placebem [významný byl rozdíl v hodnotě LS (95% CI): -0,78 (-1,06, -0,49) cm/rok]. Montelukast i beklometason prokázaly vůči placebo statisticky významný přínos při použití obou přípravků jako léků, snižujících potřebu použití záchranné medikace u pacientů s mírným astmatem.

Děti ve věku 2–5 let

Ve 12týdenní placebem kontrolované studii s dětskými pacienty ve věku 2 až 5 let SINGULAIR v dávce 4 mg jednou denně ve srovnání s placebem jednoznačně zlepšoval parametry zmírňování astmatu bez ohledu na současnou antiastmatickou terapii. U 60 % pacientů nebyla použita žádná jiná antiastmatická terapie. Ve srovnání s placebem SINGULAIR významně zmírňoval denní symptomy (včetně kašle, sípání, obtížného dýchání a omezení aktivity) i noční symptomy. Ve srovnání s placebem SINGULAIR významně snižoval i užívání β -agonistů „podle potřeby“ a záchranné terapie kortikosteroidy. Pacienti užívající SINGULAIR uváděli významně více dní bez astmatu než pacienti, kteří dostávali placebo. Léčebný účinek byl dosažen po první dávce. Navíc došlo k významnému poklesu celkového počtu eosinofilů v krvi.

Účinek u pacientů současně léčených inhalačními kortikosteroidy

Samostatné studie u dospělých prokázaly, že SINGULAIR podporuje klinický efekt inhalovaných kortikosteroidů a umožňuje pozvolné snižování dávky steroidů, pokud jsou užívány současně. Ve

studii, kde ke kontrole bylo použito placebo, se v období léčby placebem zmenšila denní spotřeba inhalovaných steroidů o 37 % ve srovnání s počáteční dávkou 1 600 µg denně. Při léčbě přípravkem SINGULAIR se snížila spotřeba inhalačních kortikosteroidů o dalších 47 % ve srovnání s 30 % pro placebo. V jiné studii podpořil SINGULAIR klinický účinek léčby u pacientů, kteří byli udržováni v ne zcela kompletní remisi inhalovanými kortikosteroidy (400 µg beklometasonu denně). Úplné a náhlé vyloučení kortikosteroidů z léčby u pacientů užívajících jak SINGULAIR, tak beklometason mělo u některých pacientů za následek zhoršení klinického obrazu. Tím se ukázalo, že pozvolné vysazení kortikosteroidů je lépe snášeno, než náhlé přerušování léčby. U pacientů precitlivělých na aspirin, z nichž téměř všichni užívali současně inhalační nebo perorální kortikosteroidy, SINGULAIR významně zlepšil průběh astmatu.

Vliv na bronchokonstrikci vyvolanou tělesným pohybem

SINGULAIR u pacientů starších 15 let v dávkách 10 mg jednou denně zabránil bronchokonstrikci vyvolané tělesným pohybem. V 12týdenní studii SINGULAIR významně omezoval rozsah a trvání poklesu FEV₁ nad 60 minut po cvičení, maximální procentuální snížení FEV₁ po cvičení a dobu k návratu k normě na 5 % hodnoty FEV₁ před cvičením. V období léčby přetrvával spolehlivě ochranný účinek, což znamená, že se nevyvinula tolerance. V samostatné zkřížené studii byl zjištěn ochranný účinek po dvou jednodenních dávkách. V podobně koncipované zkřížené studii u dětí ve věku od 6 do 14 let, které užívaly žvýkácké tablety s obsahem 5 mg účinné látky, byl prokázán podobný ochranný účinek, který přetrvával po celou dobu dávkovacího intervalu (24 hodin).

Ovlivnění zánětu

Při klinické studii SINGULAIR zamezoval jak časnou, tak pozdní fázi bronchokonstrikce vyvolané antigenem. Byl zkoumán vliv přípravku SINGULAIR na eosinofily v periferní krvi a dýchacím traktu, neboť infiltrace těchto buněk je pro astma charakteristická. V klinické studii ve fázi IIb/III SINGULAIR snižoval počet eosinofilů v periferní krvi asi o 15 % ve srovnání s placebem. U dětí ve věku 6 až 14 let snížil přípravek SINGULAIR za 8 týdnů léčby počet eosinofilů ve srovnání s placebem o 13 %. SINGULAIR ve srovnání s placebem také významně snížil počet eosinofilů ve sputu. V této studii se při léčbě přípravkem SINGULAIR snížil počet eosinofilů na periférii a zlepšily se klinické projevy astmatu.

Klinické studie – sezónní alergická rýma

Účinnost přípravku SINGULAIR při léčbě sezónní alergické rýmy byla hodnocena v randomizovaných, 2týdenních, dvojitě slepých, placebem kontrolovaných studiích s podobným uspořádáním zahrnujících 4 924 pacientů (SINGULAIR užívalo 1 751 pacientů). Při zahájení byli pacienti ve věku 15 let a starší, měli v anamnéze sezónní alergickou rýmu, pozitivní kožní test minimálně na jeden významný sezónní alergen a aktivní symptomy sezónní alergické rýmy.

V kombinované analýze tří základních studií vedlo podávání 10mg tablet přípravku SINGULAIR 1 189 pacientům jednou denně večer, ve srovnání s placebem, ke statisticky významnému zlepšení primárního hodnoceného parametru, skóre denních nosních symptomů a jeho jednotlivých složek (ucpání nosu, výtok z nosu, svědění v nose a kýchání); skóre nočních symptomů a jeho jednotlivých složek (ucpání nosu při probuzení, potíže s usínáním a probouzení se v noci); souhrnného skóre symptomů (sestavujícího ze skóre denních a nočních symptomů), a celkového hodnocení alergické rýmy pacienti a lékaři.

V samostatné 4týdenní studii, ve které byl SINGULAIR podáván jednou denně ráno, se účinnost v prvních 2 týdnech významně lišila od placeba a odpovídala účinku pozorovanému ve studiích s večerním podáváním dávky. Kromě toho se účinek za celé 4 týdny shodoval s výsledky po 2 týdnech.

U pacientů se sezónní alergickou rýmou ve věku 15 let a starších, kteří užívali SINGULAIR, bylo ve srovnání s placebem pozorováno během léčebných období s dvojitě slepým uspořádáním průměrně 13% snížení počtu eosinofilů v periferní krvi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Montelukast se po perorálním podání rychle a téměř úplně vstřebává. Po perorálním podání tablet s obsahem 10 mg účinné látky bylo u dospělých na lačno dosaženo průměrné maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) za 3 hodiny (T_{max}) po podání. Průměrná biologická dostupnost je 64 %. Obvyklá potrava biologickou dostupnost po perorálním podání a C_{max} neovlivňuje.

U žvýkacích tablet s obsahem 5 mg montelukastu byla u dospělých na lačno dosažena maximální koncentrace (C_{max}) za 2 hodiny po podání. Průměrná biologická dostupnost po perorálním podání byla 73 %. Při dlouhodobém užívání nemá jídlo klinicky významný vliv.

Bezpečnost a účinnost byly prokázány v klinických studiích, ve kterých se podávaly 5mg žvýkací tablety a 10mg potahované tablety bez ohledu na dobu požití jídla.

Distribuce

Montelukast je vázán z více jak 99 % na plazmatické bílkoviny. Distribuční objem se za ustáleného stavu pohybuje od 8 do 11 litrů. Studie na potkanech s radioaktivně značeným montelukastem prokázala, že látka přechází jen minimálně přes hematoencefalickou bariéru. Po 24 hodinách po podání byla i v ostatních tkáních koncentrace radioaktivně značeného materiálu minimální.

Biotransformace

Montelukast je z velké části v organismu metabolizován. Ve studiích, ve kterých byly dospělým a dětem podávány dávky v terapeutickém rozmezí, nebyly plazmatické koncentrace metabolitů montelukastu za ustáleného stavu detekovatelné.

Při studiích in vitro s lidskými jaterními mikrozomy se prokázalo, že na biodegradaci montelukastu se podílí cytochrom P450 3A4 a 2C9. Na základě dalších výsledků s lidskými jaterními mikrozomy se ukázalo, že terapeutické koncentrace montelukastu v plazmě neinhibují žádný z cytochromů P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 nebo 2D6.

Eliminace

U dospělého zdravého jedince se plazmatická clearance montelukastu pohybuje okolo 45 ml/min. Po perorálním podání radioaktivně značeného montelukastu bylo 86 % radioaktivity stanoveno v 5denních sběrech stolice a < 0,2 % v moči. Tyto poznatky spolu s údaji o biologické dostupnosti po perorálním podání dokazují, že montelukast a jeho metabolity se vylučují téměř výhradně žlučí.

V několika studiích se průměrný plazmatický poločas montelukastu u zdravých mladých dospělých jedinců pohyboval v rozmezí od 2,7 do 5,5 hodin. Farmakokinetika montelukastu při perorálních dávkách až 50 mg je téměř lineární. Při podávání dávky ráno a večer nebyl zjištěn žádný rozdíl ve farmakokinetice. Při podávání montelukastu v dávce 10 mg jednou denně dochází k minimální akumulaci mateřské látky v plazmě (~ 14 %).

Individuální rozdíly u pacientů

Pro pacienty vyššího věku a pacienty s renální insuficiencí nebo s lehkou až středně těžkou jaterní insuficiencí není nutná úprava dávkování. Klinická hodnocení přípravku u pacientů s těžkou jaterní insuficiencí nebyla provedena (Child-Pugh skóre vyšší než 9).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Žádné další relevantní informace nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

SINGULAIR 5 Junior

Jedna žvýkáci tableta (5 mg) obsahuje tyto pomocné látky: mannitol, mikrokrystalická celulóza, hyprolóza (E 463), červený oxid železitý (E 172), sodná sůl kroskarmelózy, třešňové aroma, aspartam (E 951), magnésium-stearát.

SINGULAIR 10

Jedna potahovaná tableta (10 mg) obsahuje tyto pomocné látky: mikrokrystalická celulóza, monohydrát laktózy, sodná sůl kroskarmelózy, hyprolóza (E 463), magnésium-stearát.

Film, kterým je tableta potažena, obsahuje: hyprolózu (E 463), hypromelózu 2910/6, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý a žlutý oxid železitý (E 172), karnaubský vosk.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

SINGULAIR 5 Junior: 2 roky

SINGULAIR 10: 3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

SINGULAIR 5 Junior

Al/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 7 žvýkácích tablet
28 žvýkácích tablet
98 žvýkácích tablet

SINGULAIR 10

Al/Al blistr, krabička.

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

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MERCK SHARP & DOHME B.V.

Waarderweg 39

2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

SINGULAIR 5 Junior: 14/350/99-C

SINGULAIR 10: 14/351/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

SINGULAIR 5 Junior, SINGULAIR 10: 2.6.1999/2.6.2004

10. DATUM REVIZE TEXTU : 05/05/2010