

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR® 4 mg granule

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden sáček granulek obsahuje montelukastum natricum, odpovídající 4 mg montelukastum. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální granule

Bílé granule

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SINGULAIR je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů ve věku 6 měsíců až 5 let s mírným až středně těžkým přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnuta inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících  $\beta$ -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 ve věku od 2 do 5 let s mírným přetrvávajícím astmatem bez závažných astmatických záchvatů v nedávné anamnéze, kteří vyžadovali používání 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 pro pacienty od 2 let a starších, kde je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek musí být dítěti podáván pod dozorem dospělých osob. Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 5 let je jeden sáček granulek se 4 mg látky, který se užívá večer. V této věkové skupině není úprava dávky potřebná. Údaje o účinnosti získané v klinických hodnoceních na pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 2 roky s přetrvávajícím astmatem jsou omezené. Pacienty je nutno po 2 až 4 týdnech vyhodnotit s ohledem na odpověď na léčbu montelukastem. Pokud se zjistí nepřítomnost odpovědi, musí být léčba ukončena. Přípravek SINGULAIR 4 mg granule se u dětí do 6 měsíců věku nedoporučuje.

#### *Podávání přípravku SINGULAIR granule:*

Přípravek SINGULAIR granule lze podávat buď přímo do úst nebo smísit s lžící měkké stravy (např. jablečná dřevina, zmrzlina, mrkev s rýží) buď studené nebo o pokojové teplotě. Sáček se smí otevřít až těsně před použitím. Po otevření sáčku musí být plná dávka přípravku SINGULAIR granule podána ihned (do 15 minut). Pokud se smísí s potravou, nesmí se přípravek SINGULAIR granule skladovat k dalšímu použití. Přípravek SINGULAIR granule není určen k podávání rozpuštěn v tekutinách.

---

Registrovaná ochranná známka Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, U.S.A.

Tekutiny však lze pít po jeho podání. Přípravek SINGULAIR granule lze podávat bez ohledu na čas příjmu potravy.

*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, přetrvávajícího astmatu inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách:*

Montelukast v monoterapii se u pacientů se středně těžkým přetrvávajícím astmatem nedoporučuje. Použití montelukastu jako alternativní možnosti k léčbě inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách u pacientů ve věku od 2 do 5 let s mírným přetrvávajícím 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 přetrvávající 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.

*Přípravek SINGULAIR jako profylaxe astmatu u dětských pacientů ve věkovém rozmezí 2 až 5 let, u kterých je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce:*

U dětských pacientů ve věkovém rozmezí 2–5 let může být námahou vyvolaná bronchokonstrikce převažujícím projevem persistentního astmatu, které vyžaduje léčbu inhalačními kortikoidy. Pacienti musí být po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem vyhodnoceni. Pokud se nedosáhne uspokojivé odpovědi na léčbu, musí být zvážena přídatná léčba.

*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 ve věku 15 let a starší jsou k dispozici 10mg potahované tablety.

Pro pediatrické pacienty ve věku 6 až 14 let jsou k dispozici 5mg žvýkací tablety.

Jako alternativní formulace pro pediatrické pacienty ve věku 2 až 5 let jsou k dispozici 4mg žvýkací tablety.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U velmi malých dětí (6 měsíců – 2 roky) musí být diagnóza perzistentního astmatu stanovena pediatrem nebo plicním lékařem.

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  $\beta$ -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících  $\beta$ -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 eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churg-Straussovým syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy obvykle, nikoli však vždy, byly doprovázeny snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Možnost, že agonisté leukotrienového receptoru mohou souviset se vznikem Churg-Straussova syndromu nelze ani vyloučit, ani potvrdit. Lékař si musí být u svých pacientů vědom rizika eosinofilie, 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.

Bezpečnost a účinnost 4mg granulek nebyla dosud u pediatrické populace mladší 6 měsíců stanovena.

#### **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, prednizon, prednizolon, perorální kontraceptiva (ethinylestradiol/norethindron 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, je, zejména u dětí, potřebná opatrnost při jeho podávání spolu s induktory CYP 3A4, jako je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

*In vitro* studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibitorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací reprezentant substrátu léčiv metabolizovaných převážně 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.

#### **4.6 Těhotenství a kojení**

##### Použití v těhotenství

Studie na zvířatech neukazují škodlivé účinky pokud jde o vliv na graviditu nebo vývoj embrya/plodu.

Omezené údaje z dostupných těhotenských databází nenaznačují příčinnou souvislost mezi přípravkem SINGULAIR a malformacemi (tj. defekty končetin), které byly vzácně hlášeny po celosvětovém uvedení na trh.

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

##### Použití v době kojení

Studie na potkanecích ukázaly, že se montelukast vylučuje do mléka (viz bod 5.3). Není známo, zda se montelukast vylučuje do lidského 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

Neočekává se, že by montelukast ovlivňoval pacientovu schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje. Ve velmi vzácných případech však jednotlivci hlásili malátnost nebo závrať.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Montelukast byl v klinických studiích hodnocen následovně:

- 10mg potahované tablety na přibližně 4 000 dospělých pacientů ve věku 15 let a starších
- 5mg žvýkáci tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let
- 4mg žvýkáci tablety na přibližně 851 pediatrickém pacientovi ve věku 2 až 5 let a
- 4mg granule na přibližně 175 pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 2 let.

Následující nežádoucí účinky související s léčivem byly u pacientů léčených montelukastem v klinických hodnoceních hlášeny často ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ) a s vyšší incidencí než u pacientů léčených placebem:

Třída orgánových systémů	Dospělí pacienti ve věku 15 let a starší (dvě 12týdenní studie; n=795)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatričtí pacienti ve věku 2 až 5 let (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)	Pediatričtí pacienti ve věku 6 měsíců až 2 let (jedna 6týdenní studie; n=175)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy		hyperkinéza
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy				astma
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha	průjem
Poruchy kůže a podkožní tkáň				ekzematózní dermatitida, vyrážka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			žízeň	

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. Kumulativně bylo montelukastem léčeno 502 pediatrických pacientů ve věku 2 až 5 let po dobu alespoň 3 měsíců, 338 po dobu 6 měsíců nebo déle a 534 pacientů po dobu 12 měsíců nebo déle. Bezpečnostní profil se ani u těchto pacientů během dlouhodobé léčby rovněž nezměnil. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se při léčbě trvajících až 3 měsíce nezměnil.

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, parestézie/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

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické údaje. 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 klinického hodnocení 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. Nejčastější nežádoucí projevy byly v souladu s bezpečnostním profilem montelukastu a zahrnovaly bolesti břicha, ospalost, žízeň, bolesti hlavy, zvracení a psychomotorickou hyperaktivitu.

Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** antagonisté leukotrienového receptoru

**ATC kód:** R03D C03

Cysteinylové leukotrieny (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) jsou silné zánětlivé eikosanoidy, které jsou uvolňovány z různých buněk, například z žirných buněk a eosinofilů. 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 eosinofilů.

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT<sub>1</sub>. V klinických hodnoceních montelukast inhibuje bronchokonstrikci navozenou inhalovanými LTD<sub>4</sub> 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 eosinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu). U dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 do 14 let montelukast, v porovnání s placebem, snižoval počty eosinofilů v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

Ve studiích na dospělých montelukast v dávce 10 mg jednou denně, v porovnání s placebem, vykázal významná zlepšení ranní FEV<sub>1</sub> (změna výchozích hodnot 10,4 % oproti 2,7 %), dopolední maximální výdechové rychlosti (PEFR) (změna výchozích hodnot 24,5 litrů/min oproti 3,3 litrů/min) a významné snížení celkové spotřeby β-agonistů (změna výchozích hodnot -26,1 % oproti -4,6 %). Zlepšení pacienty hlášených skór 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 FEV<sub>1</sub> pro inhalační beklometazon plus montelukast v porovnání s beklometazonem: 5,43 % oproti 1,04 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β-agonisty: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnání s inhalačním beklometazonem (200 μg dvakrát denně s využitím spaceru) prokázal montelukast rychlejší počáteční odpověď, i když v průběhu 12týdenní studie beklometazon poskytoval vyšší průměrný léčebný účinek (% změny výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> u montelukastu v porovnání s beklometazonem: 7,49 % oproti 13,3 %, v uvedeném pořadí; v porovnání s použitím β-agonisty: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnání s beklometazonem však vysoké procento pacientů léčených montelukastem dosáhlo podobných klinických odpovědí (např. 50 % pacientů léčených beklometazonem dosáhlo zlepšení FEV<sub>1</sub> 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 6 až 14 let montelukast v dávce 5 mg jednou denně v porovnání s placebem významně zlepšoval respirační funkce (změna výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> 8,71 % oproti 4,16 %; změna výchozích hodnot dopolední PEFR 27,9 litrů/min oproti 17,8 litrů/min) a snižoval používání β-agonistů „dle potřeby“ (změna výchozích hodnot -11,7 % oproti +8,2 %).

Ve 12měsíční studii porovnávající účinnost montelukastu s inhalačním flutikazonem na zvládnání astmatu u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let s mírným přetrvávajícím astmatem nebyl montelukast při zvyšování procenta dní bez záchranné antiastmatické medikace (rescue-free days – RFDs), což je primární kritérium účinnosti (primary endpoint), horší než flutikazon. 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 flutikazonem. 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 flutikazon rovněž během 12týdenního období léčby zlepšovaly zvládnání astmatu s ohledem na sekundární proměnné:

FEV<sub>1</sub> 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 flutikazonem. Rozdíl mezi skupinami ve střední hodnotě zvýšení FEV<sub>1</sub> získaný metodou nejmenších čtverců byl -0,02 litru s 95% intervalem spolehlivosti -0,06, 0,02. Střední hodnota zvýšení výchozí hodnoty predikovaného FEV<sub>1</sub> v % byla 0,6 % ve skupině léčené montelukastem a 2,7 % ve skupině léčené flutikazonem. Rozdíl ve středních hodnotách změny výchozích hodnot predikovaného FEV<sub>1</sub> 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 flutikazonem. 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 flutikazonem 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 flutikazonem 10,5 %. Rozdíl mezi skupinami získaný metodou nejmenších čtverců byl významný: 7,3 % s 95% intervalem spolehlivosti 2,9, 11,7.

Ve 12týdenní, placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let zlepšoval montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem parametry zvládnutí astmatu bez ohledu na současnou základní antiastmatickou léčbu (inhalační/nebulizované kortikosteroidy nebo inhalační/nebulizovaný kromoglykát sodný). Šedesát procent pacientů neužívalo žádnou další základní léčbu. Montelukast v porovnání s placebem zlepšoval denní symptomy (včetně kašle, sípání, potíží s dechem a omezení aktivity) a noční symptomy. Montelukast v porovnání s placebem rovněž snižoval používání  $\beta$  agonistů „podle potřeby“ a záchranné léčby kortikosteroidy v důsledku zhoršení astmatu. U pacientů léčených montelukastem bylo více dnů bez astmatu než u pacientů léčených placebem. Léčebného účinku se dosáhlo po první dávce.

Ve 12měsíční, placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku 2 až 5 let s mírným astmatem a epizodickými exacerbacemi montelukast v dávce 4 mg jednou denně v porovnání s placebem významně ( $p \leq 0,001$ ) snižoval roční výskyt exacerbací astmatu (1,60 exacerbací oproti 2,34 exacerbací), [exacerbace je definována jako  $\geq 3$  po sobě jdoucí dny s denními symptomy vyžadujícími použití  $\beta$ -agonisty nebo kortikosteroidů (perorálně nebo inhalačně) nebo hospitalizaci kvůli astmatu]. Procento snížení ročního výskytu exacerbací bylo 31,9 %, s 95% intervalem spolehlivosti 16,9, 44,1.

Účinnost montelukast u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 let je podpořena extrapolací z prokázané účinnosti u pacientů ve věku 2 let a starších s astmatem, přičemž je založena na podobných farmakokinetických údajích, stejně jako na předpokladu, že průběh choroby, patofyziologie a účinky léčiva jsou u těchto populací v podstatě podobné.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce bylo prokázáno ve 12týdenní studii na dospělých (maximální pokles FEV<sub>1</sub> 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> 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 ve věku od 6 do 14 let (maximální pokles FEV<sub>1</sub> 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 8,55 % oproti -1,74 % a pokles z výchozích hodnot celkového používání  $\beta$ -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 na lačno 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 hodnoceních, kde 10mg potahované tablety byly podávány bez ohledu na načasování příjmu potravy.

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

Po podání 4mg žvýkacích tablet pediatrickým pacientům ve věku 2 až 5 let na lačno se  $C_{max}$  dosáhne 2 hodiny po podání. Střední hodnota  $C_{max}$  je o 66 % vyšší, zatímco střední hodnota  $C_{min}$  je nižší než u dospělých, kterým se podávají 10mg tablety.

4mg formulace granulek je při podání dospělým na lačno bioekvivalentní 4mg žvýkací tabletě. U pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se  $C_{max}$  dosáhne 2 hodiny po podání 4mg formulace granulek.  $C_{max}$  je téměř dvojnásobná než u dospělých, kterým se podává 10mg tableta. Současné podávání jablečné dřevě nebo standardního jídla s vysokým obsahem tuku spolu s formulací

granulek nemělo podle měření AUC na farmakokinetiku montelukastu klinicky významný vliv (1 225,7 oproti 1 223,1 ng·hod/ml s jablečnou dření nebo bez ní, v uvedeném pořadí, a 1 191,8 oproti 1 148,5 ng·hod/ml se standardním jídlem s vysokým obsahem tuku nebo bez něj, v uvedeném pořadí).

*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 přístup 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.

*In vitro* studie využívající mikrozómy z lidských jater ukazují, že metabolismu montelukastu se účastní izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2A6 a 2C9. Na základě dalších *in vitro* výsledků získaných na mikrozómech z lidských jater terapeutické plazmatické koncentrace montelukastu neinhibují izoenzymy cytochromu P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Příspěvek těchto 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-Pughův 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 pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast propustuje placentální bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myší a potkanů (15 000 mg/m<sup>2</sup> a 30 000 mg/m<sup>2</sup> u myší, 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  
Hyprolosa (E 463)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Baleno v polyethylenovém/aluminovém/polyesterovém sáčku v:  
papírových krabičkách po 7, 20, 28 a 30 sáčcích.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
N-2031 BN HAARLEM  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/259/09-C

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11.3.2009

**10. DATUM REVIZE TEXTU: 14/10/2009**