

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR® 5 Junior
žvýkáci tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta

Růžová, oválná, bikonvexní žvýkáci tableta o průměru 9,5 mm, na jedné straně vyraženo SINGULAIR a na druhé MSD 275.

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 přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnána 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 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, při kterém je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 6 až 14 let je jedna 5mg žvýkáci tableta denně, která se užívá večer. 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, 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 dětí 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 zvládnutí 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 ve věku 15 let a starší jsou k dispozici 10mg potahované tablety.

4.3 Kontraindikace

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

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 po ruce svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci. 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.

Nesou 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 byly obvykle, nikoli však vždy, doprovázeny snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Možnost, že antagonisté 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.

Přípravek SINGULAIR obsahuje aspartam, zdroj fenylalaninu. Pacienti s fenylketonurií musí vzít v úvahu, že každá 5mg žvýkácí tableta obsahuje fenylalanin v množství odpovídajícím 0,842 mg fenylalaninu na jednu dávku.

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 potkanech 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 žvýkácké 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 hodnoceních hlášeny často ($\geq 1/100$, $< 1/10$) 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)	Pediatrickí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)
Poruchy nervového systému	bolesti hlavy	bolesti hlavy
Gastrointestinální poruchy	bolesti 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.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Infekce a infestace: infekce horních dýchacích cest.

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, somnambulie, podrážděnost, úzkost, neklid, agitovanost, včetně agresivního chování nebo hostility, 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), hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater).

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

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň: 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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, 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 CysLT₁. V klinických hodnoceních 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 eosinofilů v periferní krvi. Ve zvláštní studii léčba montelukastem významně snižovala počty eosinofilů v dýchacích cestách (měřeno ve sputu) a v periferní krvi, přičemž zlepšovala klinickou kontrolu astmatu.

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 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 FEV₁ pro inhalační beklometazon plus montelukast v porovnání s beklometazonem v uvedeném pořadí: 5,43 % oproti 1,04 %; použití 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 FEV₁ u montelukastu v porovnání s beklometazonem v uvedeném pořadí: 7,49 % oproti 13,3 %; použití 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 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 6 až 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 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 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 flutikazonem. 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 flutikazonem. 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 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.

Významné snížení námahou indukované bronchokonstrikce 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 hodnoceních, 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.

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 více než 24násobně přesahující klinickou systémovou expozici 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 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
Mikrokrytalická celulóza
Hyprolosa (E 463)
Červený oxid železitý (E 172)
Sodná sůl kroskarmelosy
Třešňové aroma
Aspartam (E 951)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 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

SINGULAR 5 Junior

Al/Al blister, 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

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

2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

14/350/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

2.6.1999 / 5.5.2010

10. DATUM REVIZE TEXTU: 13.7.2011