

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Castispir 4 mg žvýkáací tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáací tableta obsahuje sodnou sůl montelukastu odpovídající 4 mg montelukastu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna žvýkáací tableta obsahuje 0,96 mg aspartamu (E951), 0,7 mg sacharózy (součást třešňového aroma) a maximálně 0,002 mg azobarviva červec Allura AC (E129) (součást třešňového aroma).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáací tableta

Růžová až mírně skvrnitě růžová, oválná tableta s vyraženým „4“ na jedné straně.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Castispir je indikován k léčbě astmatu jako doplňková léčba u těch pacientů ve věku 2 až 5 let s mírným až středně těžkým přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládnána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících  $\beta$ -agonistů “podle potřeby” neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek Castispir může být rovněž použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů ve věku od 2 do 5 let s mírným přetrvávajícím astmatem bez závažných astmatických záchvatů v nedávné anamnéze, které by vyžadovaly použití perorálních kortikosteroidů, a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

Přípravek Castispir 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

##### Dávkování

U dětí, které mají problém s užíváním žvýkáacích tablet, je na trhu k dispozici jiný přípravek ve formě granulí v síle 4 mg (viz souhrn údajů tohoto léčivého přípravku).

Tento léčivý přípravek musí být podáván dětským pacientům pod dozorem dospělé osoby.

Doporučená dávka přípravku u pediatrických pacientů ve věku 2–5 let je jedna 4mg žvýkáací tableta jednou denně, která se užívá večer. Pokud se užívá ve spojitosti s jídlem, přípravek Castispir se musí užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. U této věkové skupiny není třeba žádná úprava dávky.

##### *Obecná doporučení:*

Terapeutické účinky přípravku Castispir na parametry zvládnání astmatu se objeví během jednoho dne. Pacienty je nutno poučit, aby v užívání přípravku Castispir 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 závažnou poruchou funkce jater není úprava dávky potřebná. O pacientech se závažnou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Dávkování je stejné jak u pacientů mužského, tak ženského pohlaví.

*Přípravek Castispir jako alternativní možnost léčby mírného, přetrvávajícího astmatu k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách:*

Montelukast není doporučen jako monoterapie pacientů se středně závažným přetrvávajícím astmatem. 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.

*Přípravek Castispir jako profylaxe astmatu u pediatrických pacientů od 2 do 5 let věku, u kterých je převládající složkou námahou indukovaná bronchokonstrikce.*

Námahou vyvolaná bronchokonstrikce může být převažujícím projevem persistentního astmatu u pacientů od 2 do 5 let věku, které vyžaduje léčbu inhalačními kortikosteroidy. Pacienti musí být po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem vyhodnoceni. Pokud se nedosáhne uspokojivé odpovědi na léčbu, musí být zvážena přídatná nebo odlišná léčba.

*Léčba přípravkem Castispir 4 mg žvýkácí tablety v souvislosti s jinými způsoby léčby astmatu.*

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

*Pediatrická populace*

Nedávejte Castispir dětem mladším 2 let. Bezpečnost a účinnost přípravku Castispir nebyla u dětí do 2 let stanovena.

Pro dospělé a dospívající od 15 let a starší jsou k dispozici 10mg tablety.

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

Pro pediatrické pacienty ve věku 6 měsíců až 5 let je k dispozici jiný přípravek ve formě granulí v síle 4 mg.

### **Způsob podání**

Perorální podání.

Tablety musejí být před spolknutím rozžvýkány.

### **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  $\beta$ -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 Churgovým-Straussovým syndromem, což je stav často léčený systémovými kortikosteroidy. Tyto případy byly někdy spojeny se snížením nebo vysazením perorálních kortikosteroidů. Přestože příčinná souvislost s podáváním antagonistů leukotrienových receptorů nebyla potvrzena, 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.

Léčba montelukastem nemění potřebu pacientů s aspirin-senzitivním astmatem užívat kyselinu acetylsalicylovou a další nesteroidní protizánětlivé léky.

**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.**

Přípravek Castispir obsahuje aspartam, azobarvivo červeň Allura AC (E129), sodík a sacharózu. Tento léčivý přípravek obsahuje 0,96 mg aspartamu v jedné žvýkací tabletě. Aspartam je zdrojem fenylalaninu. Může být škodlivý, pro osoby s fenylketonurií (PKU), což je vzácné genetické onemocnění, při kterém se v těle hromadí fenylalanin, protože ho tělo nedokáže správně odstranit.

Tento léčivý přípravek obsahuje azobarvivo červeň Allura AC (E 129). To může způsobit alergické reakce.

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

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

#### **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 je fenytoin, fenobarbital a rifampicin.

*In vitro* studie ukázaly, že montelukast je účinným inhibítorem CYP 2C8. Data z klinických studií lékových interakcí zahrnujících montelukast a rosiglitazon (sondovací substrát představující léčiva metabolizovaná 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.

*In vitro* studie prokázaly, že montelukast je substrátem CYP 2C8 a do méně významné míry 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, nicméně lékař si má být vědom možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích reakcí.

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.

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

Montelukast 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 nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

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

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Montelukast 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 u pacientů s přetrvávajícím astmatem hodnocen následovně:

- 10mg potahované tablety přibližně na 4 000 dospělých pacientech a dospívajících ve věku 15 let a starších,
- 10mg potahované tablety přibližně u 400 dospělých a dospívajících pacientů ve věku 15 let a starších se sezónní alergickou rýmou a astmatem
- 5mg žvýkácké tablety přibližně na 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let
- 4mg žvýkácké tablety na 851 dětských pacientech ve věku 2 až 5 let.
- 4mg granule přibližně na 175 pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 2 let.

Montelukast byl v klinické studii na pacientech s intermitentním astmatem hodnocen následovně:

- 4mg granule a žvýkácké tablety u 1 038 pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 5 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:

Třída orgánových systémů	Dospělí pacienti a dospívající 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 roky (jedna 6týdenní studie, n=175)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy		hyperkineze
<u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u>				astma
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha	průjem

Poruchy kůže a podkožní tkáň				ekzém, 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 u těchto pacientů během dlouhodobé léčby rovněž nezměnil. Bezpečnostní profil u pediatrických pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky se při léčbě trvající až 3 měsíce nezměnil.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence četnosti*
<b>Infekce a infestace</b>	infekce horních dýchacích cest <sup>§</sup>	Velmi časté
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	zvýšený sklon ke krvácení	Vzácné
	trombocytopenie	Velmi vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>	hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe	Méně časté
	infiltrace jater eosinofily	Velmi vzácné
<b>Psychiatrické poruchy</b>	abnormální sny včetně nočních můr, nespavost, somnambulismus, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo hostility, deprese, psychomotorická hyperaktivita (včetně podrážděnosti, neklidu, třesu **)	Méně časté
	porucha pozornosti, porucha paměti, tik	Vzácné
	halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání (suicidalita), dysfemie, obsedantně-kompulzivní příznaky	Velmi vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>	závratě, ospalost, parestezie/hypoestezie záchvaty křečí	Méně časté
<b>Srdeční poruchy</b>	palpitace	Vzácné
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	epistaxe	Méně časté
	Churgův-Straussově syndrom (CSS) (viz bod 4.4), plicní eosinofilie	Velmi vzácné
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	průjem <sup>§§</sup> , nauzea <sup>§§</sup> , zvracení <sup>§§</sup>	Časté
	sucho v ústech, dyspepsie	Méně časté
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	zvýšené hladiny sérových aminotransferáz (ALT, AST)	Časté
	hepatitida (včetně cholestatického, hepatocelulárního a smíšeného poškození jater)	Velmi vzácné
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	vyrážka <sup>§§</sup>	Časté
	torba modřin, kopřivka, svědění	Méně časté
	angioedém	Vzácné

	erythema nodosum, erythema multiforme	Velmi vzácné
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	artralgie, myalgie včetně svalových křečí	Méně časté
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	enuréza u dětí	Méně časté
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	pyrexie <sup>§§</sup>	Časté
	asténie/únava, malátnost, otok	Méně časté

\*Frekvence četnosti: definováno pro každý nežádoucí účinek podle incidence hlášené v údajích z klinických studiích: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>§</sup>Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako velmi častý, byl rovněž hlášen jako velmi častý u pacientů léčených placebem.

<sup>§§</sup>Tento nežádoucí účinek, hlášený v klinických studiích u pacientů léčených montelukastem jako častý, byl rovněž hlášen jako častý u pacientů léčených placebem.

\*\* Frekvence 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](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

## 4.9 Předávkování

Při studiích chronického astmatu byl montelukast podáván dospělým pacientům po dobu 22 týdnů v dávkách až do 200 mg/den a v krátkodobých studiích v dávkách až do 900 mg/den po dobu přibližně jednoho týdne bez klinicky významných nežádoucích účinků.

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 účinky.

#### Symptomy předávkování

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

#### Léčba předávkování

O léčbě předávkování montelukastem nejsou k dispozici žádné specifické údaje. Není známo, zda je montelukast dialyzovatelný peritoneální dialýzou nebo hemodialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

**Farmakoterapeutická skupina:** Jiná systémová léčiva onemocnění spojených s obstrukcí dýchacích cest, antagonisté leukotrienových receptorů

**ATC kód:** R03D C03

#### Mechanismus účinku

Cysteinyl-<sup>4</sup> 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 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.

#### Farmakodynamické účinky

Montelukast je perorálně účinnou sloučeninou, která se s vysokou afinitou a selektivitou váže na receptor CysLT<sub>1</sub>. V klinických studiích 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 od 2 do 14 let věku montelukast, v porovnání s placebem, snižoval počty eosinofilů v periferní krvi, přičemž zlepšoval klinickou kontrolu astmatu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

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 významně 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 FEV<sub>1</sub> 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 μg 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 FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> přibližně o 11 % nebo více v porovnání s výchozími hodnotami, zatímco přibližně 42 % pacientů léčených montelukastem dosáhlo stejné odpovědi).

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 dinatrium-chromoglykát). 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 β-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 β-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.

V placebem kontrolované studii na pediatrických pacientech ve věku 6 měsíců až 5 let s intermitentním astmatem, ale nikoli s přetrvávajícím astmatem, byla po dobu 12 měsíců podávána léčba montelukastem, buď v režimu 4 mg jednou denně, nebo jako série 12denních kúr, které byly

zahájeny při nástupu epizody intermitentních symptomů. Mezi pacienty léčenými montelukastem v dávce 4 mg nebo placebem nebyl pozorován žádný rozdíl v počtu astmatických epizod kulminujících jako astmatický záchvat vyžadující použití zdrojů zdravotní péče, jako je neplánovaná návštěva lékaře, pohotovosti nebo nemocnice, nebo léčba perorálními, intravenózními nebo intramuskulárními kortikosteroidy.

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 PEF<sub>R</sub> 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 porovnávací účinnost montelukastu s inhalačním flutikasonem 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 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 klinický nikoli horší.

Jak montelukast, tak flutikason rovněž během 12měsíčního 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 flutikasonem. 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 flutikasonem. 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 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 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 zvládnání astmatu (změna výchozích hodnot FEV<sub>1</sub> 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 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 studiích, 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.

### 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 itrakonazolu, který je inhibitorem CYP 3A4, bylo prokázáno, že nemění farmakokinetické proměnné montelukastu u zdravých subjektů, které dostaly 10 mg montelukastu denně. Na základě výsledků *in vitro* 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 odhadem perorální biologické dostupnosti montelukastu to ukazuje na skutečnost, že montelukast a jeho metabolity jsou vylučovány téměř výhradně žlučí.

### Další zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů nebo u pacientů s mírnou až středně závažnou 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 se závažnou 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 triacylglycerolů, 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 placentární 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/m<sup>2</sup> a 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 (E421)

Mikrokrystalická celulóza

Hyprolosa (E 463)

Červený oxid železitý (E 172)

Sodná sůl kroskarmelosy

Složené třešňové aroma (obsahuje azobarvivo červeně Allura AC, E 129)

Aspartam (E 951)

Magnesium-stearát

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

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

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Baleno v OPA/Al/PVC/Al blistrech nebo OPA/Al/PE/Al blistrech

Velikosti balení: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 a 200 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**

Sandoz s.r.o., Píkrtova 1737/1a, 140 00 Praha 4 - Nusle, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

14/514/10-C

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

Datum první registrace: 23. 6. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 2. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

2. 9. 2024