

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATELÉ A DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Rakousko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Videň Rakousko	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Belgie	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brusel Belgie	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Bulharsko	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofie Bulharsko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	
Bulharsko	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofie Bulharsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Kypr	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	SINGULAIR	4 mg	Granule	Perorální podání	
Kypr	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin Estonsko	Singulair Mini 4mg	4mg	Granule	Perorální podání	
Estonsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin Estonsko	Singulair 4mg	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	
Finsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nizozemsko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	4 mg
Německo	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granule	Perorální podání	

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Německo	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Německo	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Řecko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	
Řecko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Řecko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Maďarsko	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Maďarsko	Singulair	4mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Irsko	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Velká Británie	Singulair Paediatric	4mg	Granule	Perorální podání	
Irsko	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Kypr Velká Británie	Singulair Paediatric	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Itálie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Řím Itálie	SINGULAIR	4 mg	Granule	Perorální podání	
Itálie	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itálie	MONTEGEN	4 mg	Granule	Perorální podání	
Itálie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Řím Itálie	SINGULAIR	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Itálie	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itálie	MONTEGEN	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Lotyšsko	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lotyšsko	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granule	Perorální podání	
Lotyšsko	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lotyšsko	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR MINI	4 mg	Granule	Perorální podání	
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brusel Belgie	SINGULAIR MINI	4 mg	Granule	Perorální podání	
Lucembursko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brusel Belgie	SINGULAIR	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Velká Británie	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granule	Perorální podání	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Velká Británie	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Nizozemsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nizozemsko	Singulair Kleuter	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Norsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	
Norsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Polsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varšava Polsko	SINGULAIR 4	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granule	Perorální podání	
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Singulair Infantil	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Rumunsko	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukurešť Rumunsko	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granule	Perorální podání	
Rumunsko	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukurešť Rumunsko	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Lublaň Slovinsko	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Granule	Perorální podání	
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Lublaň Slovinsko	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Slovenská republika	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nizozemsko	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>(Smyšlený) název</u>	<u>Síla</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>	<u>Obsah (koncentrace)</u>
Španělsko	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Španělsko	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granule	Perorální podání	
Španělsko	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Španělsko	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Granule	Perorální podání	
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemsko	Singulair	4 mg	Žvýkáci tablety s	Perorální podání	4 mg
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granule	Perorální podání	
Velká Británie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Velká Británie	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Žvýkáci tablety	Perorální podání	4 mg

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRnutí VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU SINGULAIR A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (VIZ PŘÍLOHA I)

Cílem momentálně probíhajícího procesu posuzování je sladit informace o přípravku Singulair 4mg žvýkacích tablet a 4mg granulí pro ústní podání s již schválenými indikacemi k použití přípravku u dětí ve věku 2–5 let a od 6 měsíců do 2 let. Tyto indikace byly schváleny v procesu vzájemného uznání, kde vystupovalo Finsko jako referenční členský stát. V rámci tohoto postupu posuzování zároveň aktualizoval držitel rozhodnutí o registraci modul 3 a převedl jej do formátu CTD.

Léčivou látkou přípravků Singulair je montelukast sodný. Jedná se o antagonistu receptoru pro leukotrien-1. Montelukast sodný se užívá jako doplňková léčba (spolu s inhalačními steroidy) a k zabránění vzniku bronchokonstrikce vyvolané tělesnou zátěží.

Preparáty 4mg žvýkací tablety a 4mg granule pro ústní podání jsou v pediatrii k dispozici od roku 2000 a 2002. Od roku 2002 zahrnují indikace schválené v procesu vzájemného uznávání také podávání 4mg pediatrických preparátů v monoterapii ve zvláštních případech, např. pokud není možné podávat inhalační kortikosteroidy při léčbě astmatu mírného stupně.

Přípravek Singulair 4mg žvýkací tablety je k dispozici ve všech stávajících členských státech EU (a na Islandu a v Norsku) s výjimkou Francie od roku 2000, kdy byl schválen v rámci procesu vzájemného uznávání. Přípravek Singulair 4mg granule pro podání ústy byl schválen 16 členskými státy (nikoliv Belgií, Českou republikou, Dánskem, Francií, Holandskem, Maďarskem, Polskem, Rakouskem a Slovenskou republikou) v procesu vzájemného uznávání v roce 2000. Také na Islandu a v Norsku bylo uděleno rozhodnutí o registraci tohoto přípravku.

Kvalita

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl pro přípravek Singulair 4mg granule a 4mg žvýkací tablety sjednocené moduly 3 ve formátu CTD. Držitel navíc předložil návrh na sjednocení chemicko-farmaceutických částí souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací.

Harmonizace souhrnu údajů o přípravku

Držitel rozhodnutí o registraci vybral části, které se významně neshodují a které měly být harmonizovány během procesu předložení záležitosti k posouzení. Ostatní části souhrnu údajů o přípravku budou sjednoceny tak, jak bylo schváleno v procesu vzájemného uznávání.

K harmonizaci byly předloženy následující části souhrnu údajů o přípravku: 4.1 Terapeutické indikace, 4.2 Dávkování a způsob podání, 4.3 Kontraindikace, 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití, 4.8 Nežádoucí účinky a 6.5 Doba použitelnosti.

Návrh souhrnu údajů o přípravku předložený držitelem rozhodnutí o registraci byl schválen v procesu vzájemného uznávání ve „starých“ členských státech a na Kypru a Islandu. Lékařské indikace uvedené v tomto souhrnu jsou ze všech indikací schválených v zemích EU nejstriktněji omezeny a jsou uznány většinou těchto zemí.

Mimoto byla dne 10. září 2007 dokončena poslední verze procesu a souhrny údajů o přípravku, které byly schváleny, jsou v rámci postupu předložení záležitosti k posouzení uvedeny do souladu s návrhy doporučení držitele rozhodnutí o registraci.

Klinická účinnost: Doplňková léčba

Přípravek Singulair je určen k použití při léčbě astmatu jako doplňková terapie u pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let s mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly onemocnění užíváním inhalačních kortikosteroidů a u kterých užívání „potřebných“ krátkodobě působících β -agonistů nezajišťuje adekvátní klinický stav.

Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci předložil dokumentaci na podporu klinických indikací 4mg granulí pro podání ústy u dětí ve věku od 6 měsíců do 2 let na základě farmakokinetických údajů PN136/138, podpůrných údajů o bezpečnosti PN 176 a extrapolace účinnosti přípravku prokázané u starších dětí (2–5, 6–14 let) na základě doporučení ICH E11 pro tuto věkovou skupinu. Další údaje o účinnosti získané ve dvou klinických studiích (P176 a P072-02; dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované s paralelními skupinami) byly prezentovány pro oba přípravky 4mg granule pro podání ústy a žvýkáci tablety. Montelukast prokázal v porovnání s placebem zlepšení stavu pacientů trpících astmatem. Účinek montelukastu u astmatu byl mírný, ale byl napříč spektrem všech proměnných faktorů konzistentní a byl v souladu s výsledky získanými ze studií s dospělými a staršími dětmi.

Žadatel / držitel rozhodnutí rovněž odkázal na původní žádost o registraci, která se týkala 10mg potahovaných tablet a 5mg žvýkáčích tablet a která obsahovala výsledky dvou placebem kontrolovaných klinických studií provedených u více než 1600 dospělých pacientů s mírným až středně závažným astmatem. Podáním montelukastu (10 mg jednou denně před spaním) se v porovnání s placebem zlepšily dechové funkce, snížil se výskyt příznaků spojených s astmatem a míra užívání beta-agonistů a zlepšila se kvalita života. Ve třech aktivních kontrolovaných studiích s téměř 1 000 dospělými pacienty s mírným až středně závažným astmatem byl účinek montelukastu (10 mg jednou denně) vyšší než účinek placeba, ale nižší než účinek inhalovaného beklometason dipropionátu (400 µg/den).

Žadatel / držitel rozhodnutí o registraci rovněž odkázal na původní žádost o registraci, která se týkala 5mg žvýkáčích tablet a obsahovala výsledky studie s 336 dětskými pacienty (ve věku 6 až 14 let). U montelukastu (5 mg jednou denně) byl prokázán vyšší antiastmatický účinek než u placeba. Nejsou k dispozici žádné údaje ze studií, které by u dětských pacientů srovnávaly montelukast s aktivní léčbou.

Vzhledem k tomu, že údaje o účinnosti přípravku u dětí ve věku 6 měsíců až 2 roky nejsou považovány za příliš podrobné, požádal výbor CHMP žadatele / držitele rozhodnutí o registraci o poskytnutí podrobnějších návodů v části 4.2, které se týkají toho, jak by měl být účinek léčby sledován a hodnocen. Pro část 4.2 týkající se souhrnu údajů o přípravku Singulair 4mg granulí pro podání ústy byly nakonec schváleny následující změny:

Údaje z klinických studií o účinnosti přípravku u dětských pacientů ve věku 6 měsíců až 2 let s přetrvávajícím astmatem jsou omezené. Reakce pacientů na montelukast by měla být zhodnocena po 2 až 4 týdnech léčby. Pokud je u pacienta zaznamenána nedostatečná reakce, měla by být léčba přerušena.

Dodatečně byla upravena část 4.4 souhrnu údajů o přípravku Singulair 4mg granulí pro podání ústy tak, aby zahrnovala následující formulace:

Diagnóza přetrvávajícího astmatu u velmi malých dětí (6 měsíců – 2 roky) by měla být stanovena pediatrem nebo pulmologem.

Po pečlivém zvážení výbor CHMP vzal v úvahu, že přípravek byl schválen pro užívání u dětí ve věku 6 měsíců až 2 roky v přibližně 52 zemích včetně 17 z 27 členských států Evropské unie (první schválení v roce 2002) a na Islandu a v Norsku, a rozhodl, že klinická data podporující doplňkovou léčbu u velmi malých dětí jsou dostatečná pro schválení přípravku v této indikaci. V konečném hlasování, které následovalo po ústním vysvětlení podaném žadatelem / držitelem rozhodnutí o registraci, se vyslovila většina (26+2 pro ano, 3 pro ne) pro přijetí indikací tak, jak byly navrženy žadatelem / držitelem rozhodnutí o registraci, včetně indikací pro léčbu velmi malých pacientů (ve věku 6 měsíců až 2 let), pokud u nich byla stanovena diagnóza přetrvávajícího astmatu.

Proto výbor CHMP souhlasil s následujícími navrženými indikacemi pro 4mg žvýkáci tablety:

„Přípravek SINGULAIR je určen k léčbě astmatu jako doplňková terapie u dětí ve věku 2 až 5 let trpících mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých není onemocnění užíváním

inhalačních kortikosteroidů řádně pod kontrolou a u kterých užívání „potřebných“ krátkodobě působících β -agonistů nezajišťuje adekvátní klinický stav.“

Proto výbor CHMP souhlasil s následujícími navrženými indikacemi pro 4mg granulí pro podání ústy:

„Přípravek SINGULAIR je určen k léčbě astmatu jako doplňková terapie u dětí ve věku 6 měsíců až 5 let trpících mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých není dosahováno dostatečné kontroly onemocnění užíváním inhalačních kortikosteroidů a u kterých užívání „potřebných“ krátkodobě působících β -agonistů nezajišťuje adekvátní klinický stav.“

Klinická účinnost: Monoterapie astmatu

Přípravek SINGULAIR může být také použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů (4mg granule pro podání ústy, žvýkácí tablety: ve věku od 2 do 5 let), kteří trpí mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých nebyl v poslední době zaznamenán výskyt závažného astmatického záchvatu, jenž by vyžadoval orální podání kortikosteroidů, a u pacientů, kteří nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy.

Na podporu indikace monoterapie byly poskytnuty dvě dlouhodobé studie. Obě byly dvojitě zaslepené, randomizované s použitím paralelních skupin. Studie P910 (délka trvání léčby 52 týdnů) byla provedena u dětských pacientů ve věku 6 až 14 let, studie P907 u pacientů ve věku 2 až 6 let. Výsledky studie P910 naznačují, že s použitím montelukastu lze dosáhnout v léčbě dětského mírného přetrvávajícího astmatu příznivého poměru přínosů a rizik stejně jako s inhalačním fluticasonem. Účinky léčby s montelukastem jsou nižší než účinky léčby s fluticasonem, ale rozdíly jsou tak malé, že je nelze považovat za klinicky významné, a mohou být kompenzovány lepším dodržováním léčby vzhledem k ústnímu podání montelukastu jednou denně oproti inhalaci fluticasonu dvakrát denně. Montelukast neovlivňuje rychlost růstu, což je jeho dalším přínosem. Výsledky studie P907 prokazují oproti placebo účinnost přípravku.

Vzhledem k nedostatku údajů o účinnosti přípravku pro tuto indikaci u pacientů mladších 2 let výbor CHMP konzultoval s Pediatrickým výborem zhodnocení bezpečnosti/účinnosti montelukastu u velmi malých pacientů s ohledem na extrapolaci dat ze studií prováděných na starších dětských pacientech. Pediatrický výbor na základě svého rozhodnutí v GINA pediatrické příručce z roku 2006 a zásahu odborníků rozhodl, že vzhledem k nedostatku klinických dat u pacientů ve věku 6 měsíců až 2 roky, kteří trpí astmatem, nemohou být farmakokinetické údaje získané od pacientů s astmatem ve věku 2–5 let extrapolovány na mladší pacienty ve věku 6 měsíců až 2 roky, u kterých se vyskytují stejné příznaky. Dušnost pozorovaná u mladší věkové skupiny by mohla být způsobena celou řadou diagnóz (virová infekce, bronchiolitida způsobená RS virem nebo časně příznaky klasického astmatu). Proto Pediatrický výbor naznačil potřebu provedení studií, které by přesně definovaly skupinu pacientů, která by měla užívat montelukast sodný v léčbě mírného stupně přetrvávajícího astmatu.

Nicméně žadatel / držitel rozhodnutí o registraci požaduje pouze zachování indikace montelukastu jako monoterapeutické léčby mírného až středně závažného přetrvávajícího astmatu u dětí ve věku od 2 do 5 let. Proto výbor CHMP souhlasil s následujícími navrženými indikacemi pro 4mg žvýkácí tablety:

„Přípravek SINGULAIR může být také použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů ve věku od 2 do 5 let, kteří trpí mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých nebyl v poslední době zaznamenán výskyt závažného astmatického záchvatu, jenž by vyžadoval orální aplikaci kortikosteroidů, a u pacientů, kteří nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy.“

Klinická účinnost: Astma vyvolané tělesnou zátěží

Přípravek Singulair je také určen k použití v profylaxi astmatu, při kterém převažuje bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou zátěží.

Ve dvojité zaslepených randomizovaných studiích se také ukázalo, že antiastmatický účinek montelukastu u dospělých může být dosahován i v případě astmatu, které je vyvoláno tělesnou zátěží. Účinek byl pozorován během 12 týdnů léčby. Nebyly nalezeny žádné rozdíly v účinku mezi pohlavími nebo rasami. Ve studii s 27 dětskými pacienty se také prokázalo, že montelukast chrání dětské pacienty proti vzniku bronchokonstrikce vyvolané tělesnou zátěží. Tato indikace s ohledem na mladší dětské pacienty velkou měrou vychází z těchto dat, vezmeme-li v úvahu farmakokinetické vlastnosti montelukastu (rychlé vstřebávání) a údaje u dospělých, které ukazují rychlý nástup účinku.

Vzhledem k tomu, že posouzení omezení tělesné aktivity kvůli astmatu u velmi malých dětí (mladších dvou let) je velmi náročné, žadatel / držitel rozhodnutí o registraci přepracoval indikace tak, že se vztahují pouze na děti ve věku od 2 let. Proto jsou závěrečné přepracované indikace 4mg žvýkacích tablet a 4mg granulí pro ústní podání následující:

Přípravek Singulair je také určen k použití v profylaxi astmatu u dětí ve věku od dvou let, při kterém převažuje bronchokonstrikce vyvolaná tělesnou zátěží.

Navíc výbor CHMP požádal, aby žadatel / držitel rozhodnutí o registraci poskytl v části 4.2 podrobnější návod, jak by měly být účinky léčby sledovány a posuzovány. Pro část 4.2 týkající se 4mg žvýkacích tablet a 4mg granulí pro podání ústy byly proto schváleny následující formulace:

Přípravek SINGULAIR se užívá jako profylaxe astmatu u dětí ve věku od dvou do pěti let, u nichž je převažující složkou onemocnění bronchokonstrikce způsobená tělesnou zátěží.

U pacientů ve věku od 2 do 5 let může být převažujícím projevem přetrvávajícího astmatu bronchokonstrikce způsobená tělesnou zátěží. Tento projev onemocnění vyžaduje léčbu inhalačními kortikosteroidy. Stav pacienta by měl být zhodnocen po 2 až 4 týdnech léčby montelukastem. Pokud není dosaženo uspokojivé reakce, mělo by být zváženo nasazení další nebo odlišné léčby.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k těmto důvodům:

- cílem doporučení bylo sjednocení souhrnů údajů o přípravku, označení na obalu, příbalových informací a modulu 3;

- souhrny údajů o přípravku, označení na obalu, příbalové informace a modul 3, které byly předloženy držiteli rozhodnutí o registraci, byly hodnoceny na základě dostupné dokumentace a vědeckých diskusí v rámci výboru;

- výbor CHMP vydal stanovisko, že rozhodnutí o registraci přípravku Singulair 4mg granule (dříve známé jako granule pro podání ústy) určeného pro pacienty ve věku 6 měsíců až 5 let by mělo být sjednoceno pro následující indikace:

- „Přípravek SINGULAIR je určen k léčbě astmatu jako doplňková terapie u dětí ve věku 6 měsíců až 5 let trpících mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých není dosahováno dostatečné kontroly onemocnění užíváním inhalačních kortikosteroidů a u kterých užívání „potřebných“ krátkodobě působících β -agonistů nezajišťuje adekvátní klinický stav.“
- Přípravek SINGULAIR může být také použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů ve věku od 2 do 5 let, kteří trpí mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých nebyl v poslední době zaznamenán výskyt závažného astmatického záchvatu, jenž by vyžadoval orální aplikaci kortikosteroidů, a u pacientů, kteří nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).

- Přípravek SINGULAIR je také indikován k použití v profylaxi astmatu u dětí ve věku od dvou let, u nichž je převažující složkou onemocnění bronchokonstrikce způsobená tělesnou zátěží.

- výbor CHMP vydal stanovisko, že rozhodnutí o registraci přípravku Singulair 4mg žvýkací tablety určené pro pacienty ve věku 2 až 5 let by mělo být sjednoceno pro následující indikace:

- Přípravek SINGULAIR je určen k léčbě astmatu jako doplňková terapie u dětí ve věku 2 až 5 let trpících mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých není dosahováno dostatečné kontroly onemocnění užíváním inhalačních kortikosteroidů a u kterých užívání „potřebných“ krátkodobě působících β -agonistů nezajišťuje adekvátní klinický stav.
- Přípravek SINGULAIR může být také použit jako alternativní léčba k nízkým dávkám inhalačních kortikosteroidů u pacientů ve věku od 2 do 5 let, kteří trpí mírným až středně závažným přetrvávajícím astmatem, u kterých nebyl v poslední době zaznamenán výskyt závažného astmatického záchvatu, jenž by vyžadoval orální aplikaci kortikosteroidů, a u pacientů, kteří nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy (viz bod 4.2).
- Přípravek SINGULAIR je také indikován k použití v profylaxi astmatu u dětí ve věku od dvou let, u nichž je převažující složkou onemocnění bronchokonstrikce způsobená tělesnou zátěží.

Výbor CHMP doporučil pozměnit rozhodnutí o registraci přípravku Singulair a souvisejících názvů (viz Příloha I), pro které jsou souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalové informace součástí Přílohy III.

PŘÍLOHA III

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

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 s mírným až středně těžkým přetrvávajícím astmatem, jejichž nemoc není dostatečně zvládána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů “podle potřeby” neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek SINGULAIR může rovněž být použit jako alternativní léčba k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách u pacientů 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 Singulair musí být podáván dětským pacientům 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. Zkušenosti s používáním u pediatrických pacientů ve věku od 6 do 12 měsíců jsou omezené. Bezpečnost a účinnost ve věku do 6 měsíců nebyla stanovena.

Podávání přípravku SINGULAIR granule:

Přípravek SINGULAIR granule lze podávat buď přímo do úst nebo smísit s lžící měkké stravy (např. jablečná dřeň, 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. 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 zvládnutí 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 u pacientů obojího pohlaví stejné.

Přípravek SINGULAIR jako alternativní možnost léčby mírného, přetrvávajícího astmatu inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách:

Montelukast není doporučen jako monoterapie pacientů se středně těžkým přetrvávajícím astmatem. 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 zvládnutí astmatu pravidelně kontrolovat.

Singulair slouží k profylaxi astmatu pro dětské pacienty 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 předzvěstí persistentního astmatu, což vyžaduje léčbu inhalačními kortikoidy. Měla by být vyhodnocena léčba montelukastem po dobu dvou až čtyř týdnů a pokud není odpověď na léčbu, měla by 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 žvýkácí tablety.

Jako alternativní formulace pro pediatrické pacienty ve věku 2 až 5 let jsou k dispozici 4mg žvýkácí 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) s diagnostikovaným perzistentním astmatem, musí být léčba pod dohledem dětského lékaře nebo plicního lékaře.

Pacienty je nutno poučit, aby perorální montelukast nikdy nepoužívali k léčení akutních záchvatů astmatu a aby k tomuto účelu vždy měli svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci po ruce. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze perorální kortikosteroidy při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová 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 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 žvýkací tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let
- 4mg žvýkací 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)	Pediatrickí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatrickí pacienti ve věku 2 až 5 let (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)	Pediatrickí 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 podkoží				ekzematózní dermatitida, vyrážka
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání			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 trvajícím až 3 měsíce nezměnil.

Po uvedení na trh byly hlášeny 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, psychomotorická hyperaktivita (včetně podrážděnosti, neklidu, agitovanosti, včetně agresivního chování a třesu), deprese, nespavost

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

Srdeční poruchy: palpitace

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 podkoží: angioedém, tvorba modřin, kopřivka, svědění, vyrážka

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

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: asténie/únava, nevolnost, edém. 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 časnou a 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 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: 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 FEV₁ 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 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 PEF 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:

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.

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 zvládnání 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 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 ≥ 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.

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_1 22,33 % u montelukastu oproti 32,40 % u placeba; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV_1 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_1 18,27 % oproti 26,11 %; čas do návratu k výchozím hodnotám FEV_1 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_1 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 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 dřeně 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 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 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 při systémové expozici více než 24násobně vyšší než klinická systémová expozice pozorovaná při klinické dávce byla v porovnání s kontrolními zvířaty pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentální bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaženo ke hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Bylo zjištěno, že montelukast není pro myši při dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice) fototoxický při UVA, UVB nebo viditelném světle.

Montelukast nebyl při *in vitro* a *in vivo* testech na hlodavcích ani mutagenní, ani tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Hyprolosa (E 463)
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 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 váčcích.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

[Doplní se národní údaje.]

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje.]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje.]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/YYYY}

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáci tableta obsahuje montelukastum natricum, což je ekvivalent 4,0 mg montelukastum. Pomocné látky: Aspartam (E 951) 1,2 mg v jedné tabletě. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta.

Růžové, oválné, bikonvexní tablety, s vyraženým „SINGULAIR“ na jedné straně a „MSD 711“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek SINGULAIR 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 zvládána inhalačními kortikosteroidy a jimž podávání krátkodobě působících β -agonistů “podle potřeby” neposkytuje odpovídající klinickou kontrolu nad astmatem.

Přípravek SINGULAIR může rovněž být použit jako alternativní léčba k inhalačním kortikosteroidům v nízkých dávkách u pacientů 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

Tento léčivý přípravek musí být podáván dětským pacientům pod dozorem dospělých osob. U dětí, které mají problémy s příjmem žvýkacích tablet, je k dispozici léková forma granulí (viz SPC přípravku SINGULAIR 4 mg granule). Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 2–5 let je jedna 4mg žvýkáci tableta jednou denně, která se užívá večer. Pokud se užívá ve spojitosti s jídlem, přípravek SINGULAIR se musí užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle. Léková forma přípravku SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety se nedoporučuje do věku 2 let.

Obecná doporučení. Terapeutické účinky přípravku SINGULAIR na parametry zvládání 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 u pacientů obojího pohlaví stejné.

Přípravek SINGULAIR jako alternativní možnost léčby mírného, přetrvávajícího astmatu inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách:

Montelukast není doporučen jako monoterapie pacientů se středně těžkým přetrvávajícím astmatem. Použití montelukastu jako alternativní možnosti k léčbě inhalačními kortikosteroidy v nízkých dávkách u pacientů 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.

Singulair slouží k profylaxi astmatu pro dětské pacienty 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 předzvěstí persistentního astmatu, což vyžaduje léčbu inhalačními kortikoidy. Měla by být vyhodnocena léčba montelukastem po dobu dvou až čtyř týdnů a pokud není odpověď na léčbu, měla by 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 starší 15 let a starší jsou k dispozici 10mg tablety.

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

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

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 svou obvyklou vhodnou záchrannou medikaci po ruce. Pokud k akutnímu záchvatu dojde, je nutno použít krátkodobě působící inhalační β -agonisty. Pokud pacienti budou potřebovat více inhalací krátkodobě působících β -agonistů než obvykle, musí co nejdříve vyhledat svého lékaře.

Inhalační nebo perorální kortikosteroidy nesmí být montelukastem náhle nahrazeny.

Nejsou k dispozici žádné údaje prokazující, že lze perorální kortikosteroidy při současném podávání montelukastu snížit.

Ve vzácných případech se může u pacientů léčených antiastmatiky včetně montelukastu objevit systémová eosinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy shodnými s Churg-Strausovým 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-Strausova 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 4mg žvýkáci tableta obsahuje fenylalanin v množství odpovídajícím 0,674 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 žvýkáci tablety na přibližně 1 750 pediatrických pacientech ve věku 6 až 14 let a
- 4mg žvýkáci tablety na přibližně 851 pediatrickém pacientovi ve věku 2 až 5 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)	Pediatrickí pacienti ve věku 6 až 14 let (jedna 8týdenní studie; n=201) (dvě 56týdenní studie; n=615)	Pediatrickí pacienti ve věku 2 až 5 let (jedna 12týdenní studie; n=461) (jedna 48týdenní studie; n=278)
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	bolest hlavy	
Gastrointestinální poruchy	bolest břicha		bolest břicha
Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání			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.

Po uvedení na trh byly hlášeny 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, psychomotorická hyperaktivita (včetně podrážděnosti, neklidu, agitovanosti, včetně agresivního chování a třesu), deprese, sebevražedné myšlenky a chování (sebevražedné sklony) ve velmi vzácných případech.

Poruchy nervového systému: závrať, malátnost, parestézie/hypoestézie, záchvaty křečí.

Srdeční poruchy: palpitace.

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 podkoží: angioedém, tvorba modřin, kopřivka, svědění, vyrážka, erythema nodosum.

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

Celkové a jinde nezařazené poruchy a lokální reakce po podání: asténie/únava, nevolnost, edém. 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_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, 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 LTD_4 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 časnou a 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_1 (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 pacienti hlášených skóru 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_1 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_1 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_1 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 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 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 ≥ 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 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 PEF 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:

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 ve věku od 6 do 14 let (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 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 sníží 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.

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 při systémové expozici více než 24násobně vyšší než klinická systémová expozice pozorovaná při klinické dávce byla v porovnání s kontrolními zvířaty pozorována vyšší incidence nekompletní osifikace. U potkanů nebyly pozorovány žádné abnormality. Bylo prokázáno, že montelukast prostupuje placentální bariérou a je vylučován do mateřského mléka zvířat.

Po jedné perorální dávce sodné soli montelukastu v dávkách až 5 000 mg/kg u myši a potkanů (15 000 mg/m² a 30 000 mg/m² u myši respektive u potkanů), což byla nejvyšší testovaná dávka, nedošlo k žádnému úhynu. Tato dávka je ekvivalentní 25 000násobku doporučené denní dávky pro dospělé (vztaženo ke hmotnosti dospělého pacienta 50 kg).

Bylo zjištěno, že montelukast není pro myši při dávkách až 500 mg/kg/den (přibližně > 200násobek systémové expozice) fototoxický při UVA, UVB nebo viditelném světle.

Montelukast nebyl při *in vitro* a *in vivo* testech na hlodavcích ani mutagenní, ani tumorigenní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Mikrokrystalická 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

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

6.5 Druh obalu a velikost balení

Baleno v polyamidovém/PVC/aluminovém blistru:

Blistry v balení po: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 a 200 tabletách.

Blistry (jednodávkové) v balení po: 49, 50 a 56 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Postbox 581

Waarderweg 39

N-2031 BN HAARLEM

Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

[Doplní se národní údaje.]

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

[Doplní se národní údaje.]

10. DATUM REVIZE TEXTU

{MM/YYYY}

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**SINGULAIR 4 mg granule – vnější papírová krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

SINGULAIR 4 mg granule
Montelukastum
Pro děti od 6 měsíců do 5 let

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček granulek obsahuje montelukastum natrium, odpovídající 4 mg montelukastum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ**

Granule
7 x 1 sáček
20 x 1 sáček
28 x 1 sáček
30 x 1 sáček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

SINGULAIR 4 mg granule

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SINGULAIR 4 mg granule - Sáček****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

SINGULAIR 4 mg granule
Montelukastum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 sáček

6. JINÉ

Název držitele rozhodnutí o registraci
[Doplň se národní údaje]
{Název}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety – vnější papírová krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety
Montelukastum
Pro děti ve věkovém rozmezí 2 až 5 let

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna žvýkáci tableta obsahuje montelukastum natrium, odpovídající 4 mg montelukastum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje aspartam (E 951). Viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Žvýkáci tablety
7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 žvýkacích tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Doplní se národní údaje]

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

[Doplní se národní údaje]

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

SINGULAIR 4 mg

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**SINGULAIR 4 Mini žvýkácí tablety – blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

SINGULAIR 4 Mini žvýkácí tablety
montelukastum

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Perorální podání

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

SINGULAIR 4 mg granule montelukastum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek SINGULAIR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SINGULAIR užívat
3. Jak se přípravek SINGULAIR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SINGULAIR uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK SINGULAIR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek SINGULAIR je antagonist leukotrienového receptoru, který blokuje látky, zvané leukotrieny. Leukotrieny způsobují zúžení a zduření dýchacích cest. Blokování leukotrienů zmírňuje projevy astmatu a pomáhá při prevenci astmatických záchvatů.

Váš lékař přípravek SINGULAIR předepsal k léčbě astmatu Vašeho dítěte, k prevenci vzniku symptomů astmatu během dne i noci.

- Přípravek SINGULAIR se používá k léčbě pacientů ve věku od 6 měsíců do 5 let, kterým jejich léčba neposkytuje dostatečnou kontrolu nad astmatem a kteří vyžadují dodatečnou léčbu.
- Přípravek SINGULAIR lze rovněž použít jako alternativní léčbu k inhalačním kortikosteroidům u pacientů ve věku od 2 do 5 let, kteří na své astma v současnosti žádné perorální kortikosteroidy nepoužívají a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy.
- Přípravek SINGULAIR rovněž napomáhá při prevenci námahou vyvolaného zúžení dýchacích cest u pacientů ve věku 2 let a starších.

Váš lékař určí, jak přípravek SINGULAIR používat v závislosti na symptomech a závažnosti astmatu Vašeho dítěte.

Co je astma?

Astma je dlouhodobé onemocnění.

Astma zahrnuje:

- potíže s dechem způsobené zúženými dýchacími cestami. Toto zúžení dýchacích cest se zhoršuje a zlepšuje v reakci na různé stavy.
- citlivé dýchací cesty, které reagují na mnohé podněty, jako je cigaretový kouř, pyl, studený vzduch nebo námaha.
- otok (zánět) výstelky dýchacích cest.

Symptomy astmatu zahrnují: kašel, sípání a tíseň na hrudi.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UŽÍVAT

Informujte svého lékaře o veškerých zdravotních potížích nebo alergiích, kterými je Vaše dítě nyní stíženo nebo jimiž bylo stíženo v minulosti.

Nepodávejte přípravek SINGULAIR Vašemu dítěti pokud

- je alergické (přecitlivělé) na montelukast nebo na kteroukoli další složku přípravku SINGULAIR (viz bod 6. DALŠÍ INFORMACE).

Zvláštní opatření při použití přípravku SINGULAIR je zapotřebí

- Pokud se astma nebo dýchání Vašeho dítěte zhorší, ihned se obraťte na svého lékaře.
- Perorální přípravek SINGULAIR není určen k léčbě akutních astmatických záchvatů. Pokud k záchvatu dojde, postupujte podle pokynů, které Vám pro Vaše dítě dal lékař. Vždy u sebe mějte protiastmatickou inhalační záchrannou medikaci.
- Je důležité, aby Vaše dítě užívalo všechny antiastmatické léky, které mu lékař předepsal. Přípravek SINGULAIR se nesmí používat místo jiných antiastmatických léků, které Váš lékař dítěti předepsal.
- Pokud Vaše dítě užívá antiastmatika, mějte na mysli, že pokud se u něj vyvine kombinace symptomů jako je chřipku připomínající onemocnění, mravenčení nebo necitlivost v ruce či nohou, zhoršení plicních symptomů a/nebo vyrážka, musíte se obrátit na svého lékaře.
- Vaše dítě nesmí užívat kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) ani protizánětlivé léky (rovněž známé jako nesteroidní antirevmatika), pokud jeho astma zhoršují.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léky mohou ovlivňovat působení přípravku SINGULAIR, případně přípravek SINGULAIR může mít vliv na působení jiných léků, které Vaše dítě užívá.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá nebo užívalo v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Předtím, než Vaše dítě začne přípravek SINGULAIR užívat, informujte svého lékaře pokud užívá následující léky:

- fenobarbital (používá se k léčbě epilepsie)
- fenytoin (používá se k léčbě epilepsie)
- rifampicin (používá se k léčbě tuberkulózy a některých jiných infekcí)

Užívání přípravku SINGULAIR s jídlem a pitím

Přípravek SINGULAIR granule lze užívat bez ohledu na čas příjmu potravy.

Těhotenství a kojení

Tato část se u přípravku SINGULAIR 4 mg granule neuplatňuje, jelikož ten je určen k použití u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let, nicméně následující informace se týkají léčivé látky montelukastu.

Použití v těhotenství

Těhotné ženy nebo ženy otěhotnění plánující se musí před zahájením užívání přípravku SINGULAIR obrátit na lékaře. Váš lékař vyhodnotí, zda během této doby můžete přípravek SINGULAIR užívat.

Použití během kojení

Není známo, zda se přípravek SINGULAIR granule objevuje v mateřském mléku. Jestliže kojíte nebo kojit hodláte, musíte se před užíváním přípravku SINGULAIR granule obrátit na svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tato část se u přípravku SINGULAIR 4 mg granule neuplatňuje, jelikož ten je určen k použití u dětí ve věku od 6 měsíců do 5 let, nicméně následující informace se týkají léčivé látky montelukastu.

Neočekává se, že by přípravek SINGULAIR granule ovlivňoval Vaši schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje. Individuální odpovědi na léčbu se však mohou lišit. Jisté nežádoucí účinky (jako je závrať a malátnost), které byly u přípravku SINGULAIR velmi vzácně hlášeny, mohou u některých pacientů ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UŽÍVÁ

- Tento léčivý přípravek se musí podávat dítěti pod dohledem dospělé osoby. Vaše dítě musí přípravek SINGULAIR granule užívat každý večer.
- Přípravek se musí užívat i když Vaše dítě nemá žádné symptomy nebo i když má akutní astmatický záchvat.
- Vždy dohlédněte na to, aby Vaše dítě přípravek SINGULAIR užívalo podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Užívá se ústy.

Děti ve věku 6 měsíců až 5 let:

Jeden sáček přípravku SINGULAIR 4 mg granule se užívá ústy každý večer.

Jestliže Vaše dítě užívá přípravek SINGULAIR, přesvědčte se, že Vaše dítě neužívá žádný jiný přípravek, který by obsahoval stejnou léčivou látku, tj. montelukast.

Pro děti ve věku 6 měsíců až 2 roky je k dispozici přípravek SINGULAIR 4 mg granule. Pro děti ve věku 2 až 5 let je k dispozici přípravek SINGULAIR 4 Mini žvýkácí tablety a přípravek SINGULAIR 4 mg granule. Přípravek SINGULAIR 4 mg granule se nedoporučuje pro děti do věku 6 měsíců.

Jak mám přípravek SINGULAIR granule svému dítěti podávat?

- Sáček otevřete až těsně před užitím.
- Přípravek SINGULAIR granule lze podávat buď:
 - přímo do úst;
 - NEBO smísený se lžící měkké potravy (např. jablečná dřev, zmrzlina, mrkev s rýží), studené nebo o pokojové teplotě.

- Vmíchejte veškerý obsah přípravku SINGULAIR granule do lžice měkké potravy, studené nebo o pokojové teplotě, přičemž dbejte na to, aby s potravinou byla smísená celá dávka.
- Zajistěte, aby dítěti byla podána celá lžice směsi granulek s potravinou ihned (do 15 minut).
DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ: Nikdy směs granulek s potravinou neuchovávejte na pozdější dobu.
- Přípravek SINGULAIR granule není určen k rozpouštění v tekutinách. Vaše dítě však může tekutiny požit po spolknutí přípravku SINGULAIR granule.
- Přípravek SINGULAIR granule lze užívat bez ohledu na čas příjmu potravy.

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku SINGULAIR granule, než mělo

Okamžitě se obraťte na svého lékaře se žádostí o radu.

Většina hlášení o předávkování neobsahuje žádné nežádoucí účinky. Nejčastěji se vyskytující hlášené příznaky při předávkování u dospělých a dětí zahrnovaly bolest břicha, ospalost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a hyperaktivitu.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek SINGULAIR svému dítěti podat

Snažte se přípravek SINGULAIR podávat podle předpisu. Pokud však Vaše dítě dávku vynechá, prostě pokračujte podle obvyklého schématu jeden sáček jednou denně.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě přestane přípravek SINGULAIR užívat

Přípravek SINGULAIR může léčit astma pouze pokud jej Vaše dítě trvale užívá. Je důležité, aby Vaše dítě přípravek SINGULAIR užívalo tak dlouho, jak jej Váš lékař bude předepisovat. Pomůže při zvládnutí astmatu Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek SINGULAIR nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích s přípravkem SINGULAIR 4 mg granule nejčastěji (u více než 1 ze 100 nebo méně než 1 z 10 léčených pacientů) hlášenými nežádoucími účinky přisuzovanými přípravku SINGULAIR byly:

- průjem
- hyperaktivita
- astma
- šupinatá a svědicí kůže
- vyrážka

Navíc byly v klinických hodnoceních s přípravkem SINGULAIR 10 mg potahované tablety, 5 mg nebo 4 mg žvýkačky hlášeny následující nežádoucí účinky:

- bolest břicha
- bolest hlavy

- žízeň

Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné a vyskytovaly se častěji u pacientů léčených přípravkem SINGULAIR, než u pacientů léčených placebem (pilulka bez léčivé látky).

Navíc po uvedení léku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- alergické reakce včetně vyrážky, otoku tváře, rtů, jazyka a/nebo hrdla, které mohou způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním, svědění a kopřivky;
- únava, neklid, agitovanost včetně agresivního chování, podrážděnost, třes, deprese, sebevražedné myšlenky a chování (ve velmi vzácných případech), závrať, malátnost, halucinace, abnormální sny včetně nočních můr a neklidného spánku, mravenčení/necitlivost, záchvaty křečí;
- pocit nevolnosti, bolest kloubů nebo svalů, svalové křeče, sucho v ústech, nevolnost, zvracení, poruchy trávení, průjem, hepatitida;
- zvýšený sklon ke krvácení, tvorba modřin, jemné červené uzly pod kůží nejčastěji na bérkách (erythema nodosum), bušení srdce;
- otoky.

U astmatických pacientů léčených montelukastem byly hlášeny velmi vzácné případy kombinace symptomů, jako je chřipce podobná choroba, mravenčení nebo necitlivost v pažích a nohou, zhoršení plicních symptomů a/nebo vyrážka (Churg-Straussův syndrom). Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne jeden nebo více těchto symptomů, musíte o tom bezodkladně informovat svého lékaře.

Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o více informací o nežádoucích účincích. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK SE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UCHOVÁVÁ

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek SINGULAIR nepoužívejte po datu uvedeném šesti číslicemi za EXP. První dvě číslice označují měsíc; poslední čtyři číslice označují rok. Doba použitelnosti tohoto léku se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek SINGULAIR obsahuje

- Léčivou látkou je: montelukast
- 4mg sáček granulek obsahuje 4,2 mg montelukastum natricum, což odpovídá 4 mg montelukastu.
- Pomocnými látkami jsou: mannitol, hyprolasa (E 463) a magnesium-stearát.

Jak přípravek SINGULAIR vypadá a co obsahuje toto balení

4mg bílé granule.

Papírové krabičky se 7, 20, 28 a 30 sáčky.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se národní údaje.]

Informace podává

[Doplní se národní údaje.]

Tento léčivý přípravek byl registrován v členských státech EHP pod následujícími názvy:

Bulharsko, Kypr, Estonsko, Německo, Řecko, Island, Irsko, Itálie, Lotyšsko, Litva, Lucembursko, Malta, Norsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie

SINGULAIR

Itálie

MONTEGEN

Tato příbalová informace byla naposledy schválena :MM/YYYY

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety montelukastum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek SINGULAIR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek SINGULAIR užívat
3. Jak se přípravek SINGULAIR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek SINGULAIR uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK SINGULAIR A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek SINGULAIR je antagonist leukotrienového receptoru, který blokuje látky, zvané leukotrieny. Leukotrieny způsobují zúžení a zduření dýchacích cest. Blokování leukotrienů zmírňuje projevy astmatu a pomáhá při prevenci astmatických záchvatů.

Váš lékař přípravek SINGULAIR předepsal k léčbě astmatu Vašeho dítěte, k prevenci vzniku symptomů astmatu během dne i noci.

- Přípravek SINGULAIR se používá k léčbě pacientů ve věku 2 až 5 let, kterým jejich léčba neposkytuje dostatečnou kontrolu nad astmatem a kteří vyžadují dodatečnou léčbu.
- Přípravek SINGULAIR lze rovněž použít jako alternativní léčbu k inhalačním kortikosteroidům u pacientů ve věku od 2 do 5 let, kteří na své astma v současnosti žádné perorální kortikosteroidy nepoužívají a u kterých se prokázalo, že nejsou schopni užívat inhalační kortikosteroidy.
- Přípravek SINGULAIR rovněž napomáhá při prevenci námahou vyvolaného zúžení dýchacích cest u pacientů ve věku 2 let a starších.

Váš lékař určí, jak přípravek SINGULAIR používat v závislosti na symptomech a závažnosti astmatu Vašeho dítěte.

Co je astma?

Astma je dlouhodobé onemocnění.

Astma zahrnuje:

- potíže s dechem způsobené zúženými dýchacími cestami. Toto zúžení dýchacích cest se zhoršuje a zlepšuje v reakci na různé stavy.
- citlivé dýchací cesty, které reagují na mnohé podněty, jako je cigaretový kouř, pyl, studený vzduch nebo námaha.
- otok (zánět) výstelky dýchacích cest.

Symptomy astmatu zahrnují: kašel, sípání a tíseň na hrudi.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UŽÍVAT

Informujte svého lékaře o veškerých zdravotních potížích nebo alergiích, kterými je Vaše dítě nyní stíženo nebo jimiž bylo stíženo v minulosti.

Nepodávejte přípravek SINGULAIR Vašemu dítěti pokud

- je alergické (přecitlivělé) na montelukast nebo na kteroukoli další složku přípravku SINGULAIR (viz bod 6. DALŠÍ INFORMACE).

Zvláštní opatření při použití přípravku SINGULAIR je zapotřebí

- Pokud se astma nebo dýchání Vašeho dítěte zhorší, ihned se obraťte na svého lékaře.
- Perorální přípravek SINGULAIR není určen k léčbě akutních astmatických záchvatů. Pokud k záchvatu dojde, postupujte podle pokynů, které Vám pro Vaše dítě dal lékař. Vždy u sebe mějte protiastmatickou inhalační záchrannou medikaci.
- Je důležité, aby Vaše dítě užívalo všechny antiastmatické léky, které mu lékař předepsal. Přípravek SINGULAIR se nesmí používat místo jiných antiastmatických léků, které Váš lékař dítěti předepsal.
- Pokud Vaše dítě užívá antiastmatika, mějte na mysli, že pokud se u něj vyvine kombinace symptomů jako je chřipku připomínající onemocnění, mravenčení nebo necitlivost v rukou či nohou, zhoršení plicních symptomů a/nebo vyrážka, musíte se obrátit na svého lékaře.
- Vaše dítě nesmí užívat kyselinu acetylsalicylovou (aspirin) ani protizánětlivé léky (rovněž známé jako nesteroidní antirevmatika), pokud jeho astma zhoršují.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Některé léky mohou ovlivňovat působení přípravku SINGULAIR, případně přípravek SINGULAIR může mít vliv na působení jiných léků, které Vaše dítě užívá.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které Vaše dítě užívá nebo užívalo v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Předtím, než Vaše dítě začne přípravek SINGULAIR užívat, informujte svého lékaře pokud užívá následující léky:

- fenobarbital (používá se k léčbě epilepsie)
- fenytoin (používá se k léčbě epilepsie)
- rifampicin (používá se k léčbě tuberkulózy a některých jiných infekcí)

Užívání přípravku SINGULAIR s jídlem a pitím

Přípravek SINGULAIR 4 Mini žvýkací tablety se nesmí užívat bezprostředně s jídlem; musí se užívat nejméně 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Těhotenství a kojení

Tato část se u přípravku SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety neuplatňuje, jelikož ten je určen k použití u dětí ve věku od 2 do 5 let, nicméně následující informace se týkají léčivé látky montelukastu.

Použití v těhotenství

Těhotné ženy nebo ženy otěhotnění plánující se musí před zahájením užívání přípravku SINGULAIR obrátit na lékaře. Váš lékař vyhodnotí, zda během této doby můžete přípravek SINGULAIR užívat.

Použití během kojení

Není známo, zda se přípravek SINGULAIR objevuje v mateřském mléku. Jestliže kojíte nebo kojíte hodláte, musíte se před užíváním přípravku SINGULAIR obrátit na svého lékaře.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tato část se u přípravku SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety neuplatňuje, jelikož ten je určen k použití u dětí ve věku od 2 do 5 let, nicméně následující informace se týkají léčivé látky montelukastu.

Neočekává se, že by přípravek SINGULAIR ovlivňoval Vaši schopnost řídit automobil nebo obsluhovat stroje. Individuální odpovědi na léčbu se však mohou lišit. Jisté nežádoucí účinky (jako je závrať a malátnost), které byly u přípravku SINGULAIR velmi vzácně hlášeny, mohou u některých pacientů ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UŽÍVÁ

- Tento léčivý přípravek se musí podávat dítěti pod dohledem dospělé osoby. Pro děti, které mají problémy s příjmem žvýkacích tablet, je k dispozici léková forma granulí k podání ústy.
- Vaše dítě musí užívat pouze jednu tabletu přípravku SINGULAIR jednou denně, jak předepsal lékař.
- Přípravek se musí užívat i když Vaše dítě nemá žádné symptomy nebo i když má akutní astmatický záchvat.
- Vždy dohlédněte na to, aby Vaše dítě přípravek SINGULAIR užívalo podle pokynů lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.
- Užívá se ústy.

Děti ve věku 2 až 5 let:

Jedna žvýkáci tablety se užívá každý den večer. Přípravek SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety se nesmí užívat bezprostředně s jídlem; musí se užívat 1 hodinu před jídlem nebo 2 hodiny po jídle.

Jestliže Vaše dítě užívá přípravek SINGULAIR, přesvědčte se, že Vaše dítě neužívá žádný jiný přípravek, který by obsahoval stejnou léčivou látku, tj. montelukast.

Pro děti ve věku 2 až 5 let je k dispozici přípravek SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety a přípravek SINGULAIR 4 mg granule. Pro děti ve věku 6 až 14 let je k dispozici přípravek SINGULAIR 5 Junior žvýkáci tablety. Přípravek SINGULAIR 4 Mini žvýkáci tablety se nedoporučuje pro děti do věku 2 let.

Jestliže Vaše dítě užilo více přípravku SINGULAIR, než mělo

Okamžitě se obraťte na svého lékaře se žádostí o radu.

Většina hlášení o předávkování neobsahuje žádné nežádoucí účinky. Nejčastěji se vyskytující hlášené příznaky při předávkování u dospělých a dětí zahrnovaly bolest břicha, ospalost, žízeň, bolest hlavy, zvracení a hyperaktivitu.

Jestliže jste zapomněl(a) přípravek SINGULAIR svému dítěti podat

Snažte se přípravek SINGULAIR podávat podle předpisu. Pokud však Vaše dítě dávku vynechá, prostě pokračujte podle obvyklého schématu jednu tabletu jednou denně.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže Vaše dítě přestane přípravek SINGULAIR užívat

Přípravek SINGULAIR může léčit astma pouze pokud jej Vaše dítě trvale užívá.

Je důležité, aby Vaše dítě přípravek SINGULAIR užívalo tak dlouho, jak jej Váš lékař bude předepisovat. Pomůže při zvládnání astmatu Vašeho dítěte.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek SINGULAIR nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

V klinických studiích s přípravkem SINGULAIR 4 mg žvýkací tablety nejčastěji (u více než 1 ze 100 nebo méně než 1 z 10 léčených pacientů) hlášenými nežádoucími účinky přisuzovanými přípravku SINGULAIR byly:

- bolest břicha
- žízeň

Navíc byly v klinických hodnoceních s přípravkem SINGULAIR 10 mg potahované tablety a 5 mg žvýkací tablety hlášeny následující nežádoucí účinky:

- bolest hlavy

Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné a vyskytovaly se častěji u pacientů léčených přípravkem SINGULAIR, než u pacientů léčených placebem (pilulka bez léčivé látky).

Navíc po uvedení léku na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

- alergické reakce včetně vyrážky, otoku tváře, rtů, jazyka a/nebo hrdla, které mohou způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním, svědění a kopřivky;
- únava, neklid, agitovanost včetně agresivního chování, podrážděnost, třes, deprese, sebevražedné myšlenky a chování (ve velmi vzácných případech), závrať, malátnost, halucinace, abnormální sny včetně nočních můr a neklidného spánku, mravenčení/necitlivost, záchvaty křečí;
- pocit nevolnosti, bolest kloubů nebo svalů, svalové křeče, sucho v ústech, nevolnost, zvracení, poruchy trávení, průjem, hepatitida;
- zvýšený sklon ke krvácení, tvorba modřin, jemné červené uzly pod kůží nejčastěji na bérkách (erythema nodosum), bušení srdce;
- otoky.

U astmatických pacientů léčených montelukastem byly hlášeny velmi vzácné případy kombinace symptomů, jako je chřipce podobná choroba, mravenčení nebo necitlivost v pažích a nohou, zhoršení

plicních symptomů a/nebo vyrážka (Churg-Straussův syndrom). Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne jeden nebo více těchto symptomů, musíte o tom bezodkladně informovat svého lékaře.

Požádejte svého lékaře nebo lékárníka o více informací o nežádoucích účincích. Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK SE PŘÍPRAVEK SINGULAIR UCHOVÁVÁ

- Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Přípravek SINGULAIR nepoužívejte po datu uvedeném šesti číslicemi za EXP. První dvě číslice označují měsíc; poslední čtyři číslice označují rok. Doba použitelnosti tohoto léku se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.
- Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek SINGULAIR obsahuje

- Léčivou látkou je montelukast. Jedna tableta obsahuje montelukastum natricum, což odpovídá 4 mg montelukastu.
- Pomocnými látkami jsou: mannitol, mikrokrytalická celulóza, hypromelóza (E 463), červený oxid železitý (E 172), sodná sůl kroskarmelosy, třešňové aroma, aspartam (E 951) a magnesium stearát.

Jak přípravek SINGULAIR vypadá a co obsahuje toto balení

4mg žvýkácké tablety SINGULAIR jsou růžové, oválné, tvaru čocky s vyraženým „SINGULAIR“ na jedné straně a „MSD 711“ na druhé straně.

Blistry v baleních po: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 a 200 tabletách.

Blistry (jednodávkové) v balení po: 49, 50 a 56 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

[Doplní se národní údaje.]

Informace podává

[Doplní se národní údaje.]

Tento léčivý přípravek byl registrován v členských státech EHP pod následujícími názvy:

Rakousko, Belgie, Bulharsko, Kypr, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Německo, Řecko, Maďarsko, Island, Irsko, Itálie, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Malta, Nizozemsko, Norsko, Polsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Slovenská republika, Španělsko, Švédsko, Velká Británie
SINGULAIR

Tato příbalová informace byla naposledy schválena : MM/YYYY