

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMÁK, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓDOK, KÉRELMEZŐK, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Ausztria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Belgium	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Bulgária	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Bulgária	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Ciprus	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Ciprus	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Csehország	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Dánia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulátum	Szájon át	
Észtország	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair 4mg	4mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Finnország	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, The Netherlands	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Németország	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germany	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Németország	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germany	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Görögország	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Greece	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Görögország	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Greece	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Magyarország	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hungary	Singulair	4mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Izland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Izland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Írország	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, United Kingdom	Singulair Paediatric	4mg	Granulátum	Szájon át	
Írország	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU United Kingdom	Singulair Paediatric	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Olaszország	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	SINGULAIR	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Olaszország	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italy	MONTEGEN	4 mg	Granulátum	Szájon át	

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Olaszország	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	SINGULAIR	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Olaszország	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italy	MONTEGEN	4 mg	Rágótabletta	Szájon át	4 mg
Lettország	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Lettország	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Litvánia	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithuania	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Litvánia	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithuania	SINGULAIR	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulátum	Szájon át	

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgium	SINGULAIR	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Málta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Granulátum	4mg	Granulátum	Szájon át	
Málta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Hollandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, The Netherlands	Singulair Kleuter	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Norvégia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Lengyelország	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłódna 51 00-867 Warszawa Poland	SINGULAIR 4	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Portugália	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Románia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Románia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zrncá	4 mg	Granulátum	Szájon át	

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Szlovénia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Szlovákia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Spanyolország	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spain	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Spanyolország	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spain	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Granulátum	Szájon át	
Svédország	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulátum	Szájon át történő alkalmazás	

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Név</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>	<u>Tartalom (koncentráció)</u>
Egyesült Királyság	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the United Kingdom	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Rágótabletta	Szájon át történő alkalmazás	4 mg

II. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A
CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A SINGULAIR ÉS A KAPCSOLÓDÓ NEVEK (LÁSD AZ I. MELLÉKLETET) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A jelenlegi betérjesztési eljárás célja a Singulair 4 mg-os rágótablettához és 4 mg-os orális granulátumhoz tartozó termékinformáció harmonizációja volt a 2–5 éves, illetve 6 hónapos és 2 éves kor közötti gyermekek részére a kölcsönös elismerési eljárás keretében már jóváhagyott indikációkkal, amelyben Finnország volt a referencia tagállam. Egyidejűleg a forgalomba hozatali engedély jogosultja CTD formátumba alakította át a 3. modult a betérjesztési eljárás keretében.

A Singulair készítmények hatóanyaga a leukotrién-1 receptor antagonisták csoportjába tartozó montelukast nátrium. A montelukast nátriumot kiegészítő kezelésként alkalmazzák (inhalációs szteroid készítményekkel együtt) a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció megelőzésére.

A gyermekgyógyászati indikációkra szolgáló 4 mg-os rágótabletta és 4 mg-os orális granulátum kizserelés 2000, illetve 2002 óta áll rendelkezésre. 2002 óta a kölcsönös elismerési eljárásban szereplő indikációk a 4 mg-os gyermekgyógyászati kizserelésekkel végzett monoterápiát is tartalmazzák az enyhe asztma kivételes eseteiben, azaz amikor a belélegezhető kortikoszteroidok nem használhatók.

A kölcsönös elismerési eljárás keretében 2000-ben megadott jóváhagyás alapján a Singulair 4 mg-os rágótabletta Franciaország kivételével valamennyi jelenlegi EU-tagállamban (valamint Izlandon és Norvégiában is) elérhető. A 2002. évi kölcsönös elismerési eljárás keretében a Singulair 4 mg-os orális granulátum 16 tagállamban került engedélyezésre (nincs engedélyezve AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK tagállamokban). Izland és Norvégia is kiadta a forgalomba hozatali engedélyt erre a kizserelésre.

Minőség

A forgalomba hozatali engedély jogosultja CTD formátumban lévő, harmonizált 3. modulokat készített a Singulair 4 mg-os rágótablettára és 4 mg-os orális granulátumra. A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezenkívül javaslatot tett az alkalmazási előírás és a betegájékoztató harmonizált gyógyszerészeti szakaszaira.

Az alkalmazási előírások harmonizációja

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kijelölte azokat a szakaszokat, amelyek jelentős eltéréseket tartalmaztak, és amelyek a betérjesztési eljárás során a harmonizáció tárgyát képezték. Az alkalmazási előírások összes többi szakasza a kölcsönös elismerési eljárásban jóváhagyott módon kerül harmonizációra.

Az alkalmazási előírások következő szakaszait terjesztették be harmonizációra: 4.1 Terápiás javallatok, 4.2 Adagolás és az alkalmazás módja, 4.3 Ellenjavallatok, 4.4 Különleges figyelmeztetések és óvintézkedések a használat során, 4.8 Nem kívánt hatások és 6.5 Eltarthatóság.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírások a kölcsönös elismerési eljáráson keresztül kerültek jóváhagyásra a „rég” tagállamokban, valamint Cipruson és Izlandon. Az EU-tagállamokban jóváhagyott javallatok közül az ezekben az alkalmazási előírásokban megadott javallatok a leginkább korlátozó jellegűek, és ezeket hagyták jóvá a legtöbb országban.

Ezen túlmenően a legújabb változtatási eljárást 2007. szeptember 10-én véglegesítették, és az akkor jóváhagyott alkalmazási előírások összhangban vannak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által ebben a betérjesztésben tett javaslatokkal.

Klinikai hatékonyság: kiegészítő alkalmazás

A Singulair használata asztma kiegészítő kezelésére javallt enyhe, illetve középsúlyos, tartósan fennálló asztmában szenvedő betegek részére, 6 hónapos és 5 éves kor között, akiknél a belélegzett kortikoszteroid-kezelés nem biztosít megfelelő hatást, és akiknél a „szükség szerint” adott, rövid hatású β -agonisták nem teszik kellőképpen uralhatóvá az asztmát.

A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja PN 136/138 jelzéssel támogató dokumentációt nyújtott be a fenti indikációra a 4 mg-os orális granulátumra 6 hónapos és 2 éves kor között, PN 176 jelzéssel támogató biztonsági adatokat nyújtott be, valamint az ICH E11 jelzésű iránymutatásnak megfelelően benyújtotta az idősebb (2–5 éves, 6–14 éves) gyermekeknél igazolt hatékonyság extrapolációját erre a korcsoportra. Két klinikai tanulmány további hatékonysági adatait (P176 és P072-02; kettős-vak, véletlen besorolásos, placebo-kontrollal végzett, párhuzamos csoport) szintén bemutatták mind a 4 mg-os rágótabletta, mind a 4 mg-os orális granulátum kiszerelésre. A montelukast vegyület a placebohoz képest az asztma-paraméterek javulását váltotta ki. A montelukast asztmára gyakorolt hatása mérsékelt, viszont jól ismételhető volt a vizsgált paraméterek tekintetében, ami összhangban van a felnőttek, illetve idősebb gyermekek bevonásával végzett tanulmányok eredményeivel.

A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja a fentiek mellett hivatkozott a 10 mg filmbevonatú tablettára és az 5 mg-os rágótablettára vonatkozó eredeti kérelemre, amelyben két placebo-kontrollal, 1600, enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő felnőtt beteg bevonásával végzett klinikai tanulmány eredményeit mutatták be. A montelukast (10 mg naponta egyszer esti lefekvéskor) hatására a placebohoz képest bizonyítottan javultak a légzésfunkciók, enyhültek az asztma tünetei, csökkent a β -agonista felhasználás és javult az életminőség. Három aktív, kontrollokkal végzett tanulmányban, közel 1000, enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő felnőtt beteg részvételével a montelukast (naponta egyszer 10 mg) hatása kedvezőbb volt, mint a placeboé, ugyanakkor kevésbé volt kedvező, mint a belélegzett beclomethason dipropionát (400 μ g/nap) hatása.

A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja a fentiek mellett hivatkozott az 5 mg-os rágótablettára vonatkozó eredeti kérelemre is, amely egy 336 gyermekgyógyászati (6–14 éves) beteg bevonásával végzett tanulmány eredményeit mutatta be. A montelukastról (naponta egyszer 5 mg) igazolták, hogy a placebohoz viszonyítva nagyobb mértékű asztmaellenes hatást fejt ki. Olyan vizsgálatok eredményeit viszont nem mutatták be, amelyekben a montelukastot más hatóanyagokkal végzett kezeléssel hasonlították össze gyermekkorú betegeknek.

Mivel a 6 hónapos és kétéves kor közötti gyermekek csoportjában a hatékonysági eredmények nem bizonyultak nagyon meggyőzőnek, a CHMP előírta, hogy kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja a 4.2 szakaszban közöljön részletesebb útmutatást arra vonatkozóan, hogy a kezelés hatásait milyen módon kell nyomon követni és értékelni. A Singulair 4 mg-os orális granulátum alkalmazási előírása esetében végül a 4.2 szakasz alábbi átdolgozását fogadták el:

A 6 hónapos és kétéves kor közötti, tartósan fennálló asztmában szenvedő gyermekkorú betegeknek a klinikai vizsgálatokból származó hatékonysági eredmények korlátozottak. A betegeknek 2–4 hét elteltével értékelni kell a montelukastra adott válaszreakciót. Amennyiben nem figyelhető meg válasz, a kezelést meg kell szakítani.

Ezt követően a Singulair 4 mg-os orális granulátum alkalmazási előírásának 4.4 szakaszát is átdolgozták, az alábbi szöveg beiktatásával:

A tartósan fennálló asztma diagnózisát a nagyon fiatal (6 hónaptól 2 éves korig) gyermekeknél gyermekgyógyász vagy tüdőgyógyász szakorvosnak kell megállapítania.

A CHMP gondos mérlegelést követően arra az álláspontra helyezkedett, hogy a nagyon fiatal gyermekeknél végzett kiegészítő kezelést alátámasztó klinikai adatok elegendőek az engedély megadásához, tekintettel arra, hogy ezt a kiszerelést mintegy 52 országban – köztük a 27 EU-tagállamból 17-ben (első engedélyezés 2002-ben), valamint Izlandon és Norvégiában – már engedélyezték a 6 hónapos és 2 éves kor közötti gyermekeknél történő alkalmazásra. A kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjának szóbeli meghallgatását követően a szavazás alapján (26+2 igen, 3 nem szavazat) a CHMP a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt indikáció elfogadása mellett döntött, beleértve a nagyon fiatal (6 hónaptól 2 éves korig) gyermekek kezelését is, amennyiben a tartós asztma diagnózisát állapították meg.

A CHMP ezért egyetértett a 4 mg-os rágótablettára javasolt alábbi indikációval:

„A SINGULAIR az asztma kiegészítő kezelésére javallt azoknál az enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő, 2–5 éves korú betegeknél, akiknél a belélegzett kortikoszteroidokkal nem érhető el a tünetek megfelelő enyhülése, és akiknél a rövid hatású, »szükség szerint« adagolt β -agonisták szintén nem adnak megfelelő tüneti enyhülést.”

A CHMP egyetértett a 4 mg-os orális granulátumra javasolt alábbi indikációval:

„A SINGULAIR az asztma kiegészítő kezelésére javallt azoknál az enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő, 6 hónapos és 5 éves kor közötti betegeknél, akiknél a belélegzett kortikoszteroidokkal nem érhető el a tünetek megfelelő enyhülése, és akiknél a rövid hatású, »szükség szerint« adagolt β -agonisták szintén nem adnak megfelelő tüneti enyhülést.”

Klinikai hatékonyság: Az asztma monoterápiája

A Singulair (4 mg-os orális granulátum, rágótabletta: 2–5 éves korig) szintén terápiás lehetőség lehet a kis dózisú, belélegzett kortikoszteroidok helyettesítésére, enyhe, tartósan fennálló asztmában szenvedő betegeknek, akiknél a közelmúltban nem fordult elő súlyosabb, orális kortikoszteroidokkal kezelendő roham, és akiknél beigazolódott, hogy nincs lehetőség a belélegzett kortikoszteroidok alkalmazására.

A monoterápiás indikációt alátámasztására két hosszú távú tanulmány került bemutatásra. Mindkettő kettős vak kialakítású, véletlen besorolásos, párhuzamos csoportokkal végzett vizsgálat volt. A P910 jelzésű (a kezelés időtartama 52 hét) tanulmány 6–14 éves gyermekek, a P907 jelzésű tanulmány pedig 2–6 éves gyermekek bevonásával zajlott. A P910 jelzésű tanulmány eredményei arra utalnak, hogy a montelukast segítségével a belélegzett fluticasone készítményhez hasonló kedvező haszon-kockázat arány érhető el a gyermekek enyhe, tartósan fennálló asztmájának kezelése során. A montelukast esetében a kezeléssel elért hatás kisebb mértékű, mint a fluticasone-nal elért hatás, de a különbség klinikailag nem tekinthető szignifikánsnak, és kompenzálható az orálisan, napi egyszer adagolandó montelukasttal elérhető jobb együttműködéssel (compliance), szemben a fluticasone naponta kétszeri belélegzésével. A montelukast további előnye, hogy a növekedési folyamatot nem befolyásolja. A P907 tanulmány eredményei a placebóhoz képest hatékonyságot mutattak.

Tekintettel arra, hogy erre az indikációra 2 évesnél fiatalabb gyermekeknek nem állnak rendelkezésre hatékonysági adatok, a CHMP kikérte a gyermekgyógyászati bizottság véleményét a montelukast biztonságosságával és hatékonyságával kapcsolatban idősebb gyermekeknek végzett tanulmányok eredményeinek nagyon fiatal gyermekekre való kivetítéséről (extrapoláció). A PDCO a GINA 2006. évi gyermekgyógyászati kézikönyv és szakértői vélemények alapján arra az álláspontra helyezkedett, hogy mivel a 6 hónap és 2 év közötti korú, asztmában szenvedő gyermekekről kevés a klinikai adat, a 2–5 éves, asztmával diagnosztizált gyermekekre vonatkozó farmakokinetikai adatok nem vetíthetők ki a fiatalabb, 6 hónap és 2 év közötti, azonos tünetekkel rendelkező gyermekekre. A fiatalabb korcsoportban észlelt sípolás számos egyéb diagnózissal is magyarázható (vírusfertőzés, RSV, bronchiolitis vagy a klasszikus asthma korai tünetei). Ezért a PDCO jelezte, hogy további tanulmányokat kell végezni ahhoz, hogy az enyhe, tartós asztma miatt montelukast nátriummal kezelendő populáció pontosan meghatározható legyen.

Ugyanakkor a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja csak a montelukast monoterápiás indikációját kívánta fenntartani az enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő, 2–5 éves gyermekeknek. Ezért a CHMP egyetértett a 4 mg-os rágótablettára és a 4 mg-os orális granulátumra javasolt alábbi indikációval:

„A Singulair alternatív kezelési lehetőséget jelenthet a kis dózisú, belélegzett kortikoszteroidok helyettesítésére enyhe, tartósan fennálló asztmában szenvedő, 2–5 éves betegeknél, akiknél a közelmúltban nem fordult elő súlyosabb, orális kortikoszteroidokkal kezelendő roham, és akiknél beigazolódott, hogy nincs lehetőség a belélegzett kortikoszteroidok alkalmazására”

Klinikai hatékonyság: fizikai terhelés által kiváltott asthma

A Singulair az olyan asztma megelőzésére is javallt, amelyben az uralkodó elem a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció.

Kettős vak kialakítású, véletlen besorolásos tanulmányokban kimutatták, hogy a montelukast felnőtteknél asztmaellenes hatással rendelkezik a fizikai aktivitás által kiváltott asztma ellen. A hatás 12 hetes kezelést követően volt észlelhető, és nem mutatott nem, illetve rassz szerinti különbséget. Egy kisebb létszámú, 27 gyermekgyógyászati beteg bevonásával végzett tanulmányban ugyancsak kimutatták, hogy a montelukast gyermekgyógyászati betegeknél protektív hatást fejtett ki a fizikai aktivitás által kiváltott bronchokonstrikció ellen. Ez a fiatalabb, gyermekgyógyászati betegekre vonatkozó indikáció gyakorlatilag ez utóbbi eredményeken alapul, figyelembe véve a montelukast farmakokinetikai tulajdonságait (gyors felszívódás) és a hatás gyors kialakulását mutató, felnőtteknél megfigyelt adatokat.

Tekintve, hogy az aktivitás asztma miatti korlátozottsága nehezen felmérhető a nagyon fiatal (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél, a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja átdolgozta az indikációt azzal a módosítással, hogy csak 2 éves vagy annál idősebb betegekre vonatkozik. Ezért a 4 mg-os rágótablettára és a 4 mg-os orális granulátumra vonatkozó végleges, átdolgozott javallat a következő:

„A Singulair 2 éves kortól javallt az asztma olyan formáinak megelőzésére is, amelyekben az uralkodó elem a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció.”

Ezenfelül a CHMP azt kérte, hogy a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultja a 4.2 szakaszban adjon részletesebb útmutatást arról, hogy a kezelés hatásait hogyan kell nyomon követni és értékelni. A 4 mg-os rágótabletta és a 4 mg-os orális granulátum esetében a 4.2 szakaszra ezért az alábbi megfogalmazást fogadták el:

SINGULAIR az asztma megelőző kezelésére 2–5 éves gyermekeknél, akiknél az uralkodó komponens a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció.

A 2–5 éves korú gyermekeknél a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció lehet a kortikoszteroid kezelést igénylő, tartós asztma uralkodó megjelenési formája. A betegek vizsgálatát 2–4 hetes montelukast-kezelést követően kell elvégezni. Kielégítő válasz hiányában mérlegelni kell a további, illetve az eltérő kezelés lehetőségét.”

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK, A CÍMKESZÖVEG ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓ MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

Mivel:

- a beterberjesztés célja az alkalmazási előírások, a címkeszöveg, a betegtájékoztató és a 3. modul harmonizációja volt,
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt alkalmazási előírásokat, címkeszöveget, betegtájékoztatót és 3. modult a benyújtott dokumentáció és a bizottságban lezajlott tudományos vita alapján értékelték,
- a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Singulair 4 mg-os granulátum (korábbi elnevezése orális granulátum) forgalomba hozatali engedélye harmonizálható a 6 hónap és 5 év közötti korú gyermekek részére a következő indikációkkal:

- A SINGULAIR az asztma kiegészítő kezelésére javallt azoknál az enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő, 6 hónap és 5 év közötti életkorú betegeknél, akiknél a belélegzett kortikoszteroidokkal nem érhető el a tünetek megfelelő enyhülése, és akiknél a rövid hatású, „szükség szerint” adagolt β -agonisták szintén nem adnak megfelelő tüneti enyhülést.

- A SINGULAIR alternatív kezelési lehetőséget jelenthet a kis dózisú, belélegzett kortikoszteroidok helyettesítésére enyhe, tartósan fennálló asztmában szenvedő 2–5 éves betegeknél, akiknél a közelmúltban nem fordult elő súlyosabb, orális kortikoszteroidokkal kezelendő roham, és akiknél beigazolódott, hogy nincs lehetőség a belélegzett kortikoszteroidok alkalmazására (lásd a 4.2 szakaszt).
- A SINGULAIR 2 éves kortól javallt az asztma olyan formáinak megelőzésére is, amelyekben az uralkodó elem a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció.

- a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Singulair 4 mg-os rágótabletta forgalomba hozatali engedélye harmonizálható a 2–5 éves gyermekek részére a következő indikációkkal:

- A SINGULAIR az asthma kiegészítő kezelésére javallt azoknál az enyhe-középsúlyos asztmában szenvedő, 2–5 éves betegeknél, akiknél a belélegzett kortikoszteroidokkal nem érhető el a tünetek megfelelő enyhülése, és akiknél a rövid hatású, „szükség szerint” adagolt β -agonisták szintén nem adnak megfelelő tüneti enyhülést.
- A SINGULAIR alternatív kezelési lehetőséget jelenthet a kis dózisú, belélegzett kortikoszteroidok helyettesítésére enyhe, tartósan fennálló asztmában szenvedő, 2–5 éves betegeknél, akiknél a közelmúltban nem fordult elő súlyosabb, orális kortikoszteroidokkal kezelendő roham, és akiknél beigazolódott, hogy nincs lehetőség a belélegzett kortikoszteroidok alkalmazására (lásd a 4.2 szakaszt).
- A SINGULAIR 2 éves kortól javallt az asztma olyan formáinak megelőzésére is, amelyekben az uralkodó elem a fizikai terhelés által kiváltott bronchokonstrikció.

a CHMP javasolta a Singulairre és a kapcsolódó nevekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozó forgalomba hozatali engedély(ek) módosítását, amihez az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató a III. mellékletben szerepel.

III. MELLÉKLET

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS,
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

SINGULAIR 4 mg granulátum

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg montelukasztal egyenértékű montelukaszt-nátrium tasakonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Granulátum.

Fehér granulátum.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SINGULAIR kombinációs terápiaként javallt az asztma kezelésében azoknál a 6 hónap és 5 év közötti betegeknél, akik enyhe vagy közepes fokú perzisztáló asztmában szenvednek, és akiknél az inhalációs kortikoszteroidok és a szükség szerint adagolt rövid hatású β -agonisták nem biztosítják kielégítően az asztma klinikai kontrollját.

A SINGULAIR az alacsony dózisu inhalációs kortikoszteroidok alternatív terápiája is lehet azoknál a 2-5 éves betegeknél, akik enyhe perzisztáló asztmában szenvednek, közeli kórtörténetükben nem szerepel komoly asztmás roham, amely orális kortikoszteroid-használatot tett szükségessé, valamint nem bizonyultak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára (lásd 4.2 pont).

A SINGULAIR az asztma megelőzésére is javallt azoknál a 2 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél, akiknél a predomináns ok a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert felnőtt felügyelete alatt kell a gyermeknek adni. Az adagolás 6 hónap és 5 év közötti gyermekkorú betegek részére napi egy tasak 4 mg-os granulátum, amelyet este kell bevenni. Ebben a korcsoportban dózismódosítás nem szükséges. A perzisztáló asztmában szenvedő 6 hónap és 2 év közötti gyermekkorú betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból származó hatásossági adatok korlátozottak. 2-4 hét montelukasztal folytatott kezelés után értékelni kell a kezelésre adott választ. A kezelést abba kell hagyni, ha hatástalanság figyelhető meg. A SINGULAIR 4 mg granulátum nem ajánlott 6 hónapos kor alatt.

A SINGULAIR granulátum alkalmazása:

A SINGULAIR granulátum beadható egyenesen a szájba vagy összekeverve egy kanálnyi hideg vagy szobahőmérsékletű puha étellel (pl. almaszósz, fagylalt, répa és rizs). A tasakot nem szabad kinyitni, amíg nem kerül felhasználásra. A tasak kinyitása után a teljes adag SINGULAIR granulátumot azonnal (15 percen belül) be kell adni. Étellel összekeverve a SINGULAIR granulátumot tilos későbbi felhasználás céljából tárolni. A SINGULAIR granulátum nem folyadékban történő feloldásra készült. Mindazonáltal folyadék fogyasztható a bevétel után. A SINGULAIR granulátumot étkezéstől függetlenül be lehet venni.

Általános ajánlások

A SINGULAIR terápiás hatása az asztma-kontroll paramétereire egy napon belül jelentkezik. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a SINGULAIR-t az asztma egyensúlyi állapotában és romlásának időszakaiban egyaránt folyamatosan kell szedni.

Nem szükséges az adagolást módosítani veseelégtelenség vagy enyhe-közepes májkárosodás esetén. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. Az adagolás azonos a férfiak és a nők részére.

A montelukaszt nem ajánlott monoterápiaként közepes fokú perzisztáló asztmában. A montelukaszt használata az alacsony dózisu inhalációs kortikoszteroidok alternatív terápiájaként csak azoknál az enyhe perzisztáló asztmában szenvedő 2-5 éves gyermekeknél megfontolandó, akiknek közeli kórtörténetében nem szerepel komoly asztmás roham, amely orális kortikoszteroid-használatot tett szükségessé, valamint akik nem bizonyultak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára (lásd 4.1 pont). Az enyhe perzisztáló asztmát a következők szerint definiálják: az asztma tüneteinek megjelenése hetente többször, de napi egynél kevesebbszer, az éjszakai tünetek megjelenése havi kettőnél többször, de heti egynél kevesebbszer, az epizódok között normális tüdőfunkcióval. Ha az ellenőrző vizsgálatig (általában egy hónapon belül) nem áll be az asztma kielégítő egyensúlyi állapota (asztma-kontroll), az asztma kezelésének lépésenkénti módszere alapján meg kell állapítani, hogy szükséges-e egy kiegészítő vagy eltérő gyulladáscsökkentő terápia.

A SINGULAIR az asztma megelőzésként 2-5 éves betegeknek, akiknél a predomináns ok a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio:

A 2-5 éves betegeknek a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio a perzisztáló asztma predomináns megjelenési formája lehet, amely inhalációs kortikoszteroid-kezelést igényel. A betegeket ellenőrizni kell 2-4 hét montelukasztal történő kezelés után. Ha a kezelés nem ér el kielégítő választ, kiegészítő vagy eltérő terápiára lehet szükség.

A SINGULAIR-terápia más asztmakezeléssel összefüggésben:

Az inhalációs kortikoszteroidokkal kombinációban használt SINGULAIR-terápia esetén nem szabad az inhalációs kortikoszteroidokat hirtelen felváltani a SINGULAIR-rel (lásd 4.4 pont).

15 éves vagy annál idősebb felnőttek részére elérhető a 10 mg-os filmtabletta.

6-14 éves gyermekkorú betegek részére elérhető az 5 mg-os rágótabletta.

2-5 éves gyermekkorú betegek részére elérhető a 4 mg-os rágótabletta.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A perzisztáló asztmát nagyon fiatal betegeknek (6 hónap és 2 év között) gyermekorvosnak vagy pulmonológusnak kell diagnosztizálnia.

A beteget tájékoztatni kell, hogy a szájon át szedett montelukasztot sose használja akut asztmás rohamok oldására, és erre a célra megfelelő rohamoldó orvosság mindig legyen nála. Akut rohamok esetén rövid hatású inhalációs β -agonistát kell alkalmazni. A betegnek mihamarabb orvoshoz kell fordulnia, ha a szokásosnál több rövid hatású β -agonistára van szüksége.

Az inhalációs vagy orális kortikoszteroidokat nem szabad hirtelen SINGULAIR-rel felváltani.

Nem áll rendelkezésre arra vonatkozó adat, hogy az orális kortikoszteroidok dózisa csökkenthető montelukaszt egyidejű alkalmazása esetén.

Az asztma-ellenes készítményekkel, köztük a montelukasztal kezelt betegeknek ritka esetekben szisztémás eozinofília lépett fel, néhány esetben a Churg-Strauss szindrómára jellemző vasculitis klinikai tüneteivel. A Churg-Strauss szindrómát gyakran szisztémás kortikoszteroid terápiával kezelik. Ezek az esetek általában, de nem mindig, a kortikoszteroid terápia csökkentésével vagy megvonásával álltak összefüggésben. Sem kizárni, sem megerősíteni nem lehet annak lehetőségét, hogy a leukotriénreceptor-antagonisták okozati összefüggésben állnának a Churg-Strauss syndrome fellépésével. Az orvosoknak figyelniük kell a következők megjelenésére: eozinofília, vasculitises

kiütés, rosszabodó pulmonáris tünetek, cardialis szövödmények és/vagy neuropathia. A fenti tüneteket mutató betegeket ki kell vizsgálni és kezelésüket módosítani kell.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A montelukaszt alkalmazható az asztma megelőzésére és krónikus kezelésére rutinszerűen használt egyéb készítményekkel együtt. Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok során a montelukaszt javasolt terápiás adagja nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a következő gyógyszerek farmakokinetikájára: teofilin, prednizon, prednizolon, orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin és warfarin.

Fenobarbitállal történő együttadáskor a montelukaszt plazmakoncentráció-görbéje alatti terület (AUC) megközelítőleg 40%-kal csökkent. Mivel a montelukasztot a CYP 3A4 metabolizálja, óvatosan kell eljárni, különösen gyermekek esetében, ha a montelukaszt CYP 3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, fenobarbitál és rifampicin) kerül együttadásra.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a montelukaszt erős inhibitora a CYP 2C8 enzimnek. Egy montelukaszt és roziglitazon (az elsődlegesen a CYP 2C8 által metabolizált gyógyszerek csoportjába tartozó kontroll-szubsztrát) bevonásával végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós klinikai vizsgálat adatai azonban azt bizonyították, hogy a montelukaszt *in vivo* nem gátolja a CYP 2C8-at. A montelukaszt tehát várhatóan nem változtatja meg jelentős mértékben az ezen enzim által metabolizált gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon és repaglinid) metabolizmusát.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség alatti alkalmazás

Az állatokon végzett vizsgálatok a terhesség vagy az embrionális/magzati fejlődés során nem jeleztek káros hatásokat.

A terhesség időtartama alatt szedett gyógyszerről rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy a SINGULAIR használata okozati összefüggésben áll a forgalomba hozatalt követően ritkán jelentett rendellenességekkel (pl.: végtagfejlődési rendellenességek).

A SINGULAIR terhességben csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás alatti alkalmazás

A patkányokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a montelukaszt kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Nem ismeretes, hogy a SINGULAIR kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A montelukaszt szoptató anyáknak csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A montelukaszt várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Nagyon ritka esetekben azonban jelentettek álmoságot vagy szédülést.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A montelukasztot a következők szerint értékelték klinikai vizsgálatokban:

- 10 mg-os filmtablettát kb. 4000 felnőtt, 15 éves, vagy annál idősebb asztmában szenvedő betegen
- 5 mg-os rágótablettát kb. 1750, 6-14 év közötti asztmában szenvedő gyermekek
- 4 mg-os rágótablettát 851, 2-5 év közötti asztmában szenvedő gyermekek
- 4 mg-os granulátum 175, 6 hónap és 2 év közötti asztmában szenvedő gyermekek

A placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok során a montelukaszttal kezelt asztmás betegek körében az alábbi, gyógyszer alkalmazásával összefüggő mellékhatások fordultak elő a placebóval kezelt betegekhez képest nagyobb ($>1/100$, $<1/10$) előfordulási aránnyal:

Szervrendszer	15 éves vagy annál idősebb asztmás felnőttek (két 12 hetes vizsgálat, n=795)	6-14 éves asztmás gyermekek (egy 8 hetes vizsgálat, n=201); (két 56 hetes vizsgálat, n=615)	2-5 éves asztmás gyermekek (egy 12 hetes vizsgálat, n=461) (egy 48 hetes vizsgálat; n=278)	6 hónap és 2 év közötti asztmás gyermekek (egy 6 hetes vizsgálat, n=175)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	fejfájás		hyperkinesia
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek				asztma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom		hasi fájdalom	hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				ekcémás dermatitis, kiütés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			szomjúság	

Korlátozott számú betegen végzett, (felnőttek esetén maximum 2 évvel, 6-14 éves gyermekek esetén maximum 12 hónappal) meghosszabbított kezelés során a klinikai vizsgálatokban a biztonságossági profil nem változott.

Összesen 502, 2-5 év közötti beteget kezeltek montelukaszttal legalább 3 hónapig, 338 beteget 6 hónapig vagy annál tovább és 534 beteget 12 hónapig vagy annál tovább. A biztonságossági profil ezeknél a betegeknél sem változott a meghosszabbított kezelés során.

A biztonságossági profil a 6 hónap és 2 év közötti gyermekkorú betegeknél sem változott a 3 hónapig meghosszabbított kezelés során.

Az alábbi mellékhatásokat jelentették a forgalomba hozatal követően:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: megnövekedett vérzési hajlam

Immunrendszeri betegségek és tünetek: túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát, hepaticus eozinofil-beszűrődés

Pszichiátriai kórképek: rendellenes álmok, beleértve a rémálmokat, hallucinációk, insomnia, pszichomotoros hiperaktivitás (beleértve az irritabilitást, nyugtalanságot, beleértve az agresszív viselkedést és remegést), depresszió, nagyon ritka esetben öngyilkos gondolatok és magatartás (öngyilkossági hajlam)

Idegrendszeri betegségek és tünetek: szédülés, álmoság, paraesthesia/ hypoesthesia, görcsroham

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: palpitatio

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasmenés, szájszárazság, dyspepsia, hányinger, hányás
Máj- és epebetegségek illetve tünetek: emelkedett szérumszamináz (ALT, AST) szint, kolesztatikus hepatitisz

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei: angioödéma, véraláfutások, urticaria, pruritus, kiütés, erythema nodosum

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei: arthralgia, myalgia, beleértve az izomgörcsöt

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: asthenia/fáradtság, rossz közérzet, ödéma

Asztmás betegek montelukasztal történő kezelése során nagyon ritkán Churg-Strauss-szindrómát (CSS) jelentettek. (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

A SINGULAIR-túlادagolás kezelésére vonatkozóan nincs specifikus információ. Perzisztáló asztma vizsgálatokban felnőtteknek 22 héten át adott napi maximum 200 mg montelukaszt, valamint rövid távú vizsgálatokban kb. 1 héten át adott, napi maximum 900 mg nem okozott klinikailag jelentős nemkívánatos eseményeket.

A forgalomba hozatal követően, valamint klinikai vizsgálatok során beszámoltak akut túlادagolásról, beleértve olyan jelentéseket, amelyek felnőttek és gyermekek esetében 1000 mg-os (egy 42 hónapos gyermekre számított hozzávetőleg 61 mg/kg) adagról is beszámolnak. A megfigyelt klinikai és laboratóriumi eredmények megegyeztek a felnőttekben és a gyermekekben megfigyelt biztonságossági profillal. A túlادagolások túlnyomó részénél nem jelentettek mellékhatást. A leggyakrabban jelentett mellékhatások megfeleltek a montelukaszt biztonságossági profiljának és ide tartozott a hasi fájdalom, aluszékonyág, szomjúság, fejfájás, hányás és a pszichomotoros hiperaktivitás.

Nem ismeretes, hogy a montelukaszt peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel eltávolítható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Leukotrién-receptor antagonisták

ATC kód: R03D C03

A ciszteinil-leukotriének (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) erős gyulladást kiváltó eikozanoidok, melyek különféle sejtekből, pl. mastocytákból vagy eozinofilekből szabadulnak fel. Az asztma ezen fontos mediátorai a légutakban található ciszteinil-leukotrién-receptorokhoz (CysLT) kötődnek és légúti történéseket okoznak, beleértve a bronchoconstrictiót, nyálkerválasztást, érpermeabilitás-növekedést és az eozinofil sejtek felszaporodását.

A montelukaszt egy orálisan aktív vegyület, mely erős affinitással és magas szelektivitással kötődik a CysLT₁ receptorhoz. Klinikai vizsgálatokban a montelukaszt mindössze 5 mg-os adagban is már jelentős mértékű blokádot hozott létre az LTD_4 által indukált bronchoconstrictióban. Szájon át történő alkalmazását követően két órán belül bronchodilatációt figyeltek meg. A β -agonisták által kifejtett bronchodilatációs hatás és a montelukaszt által létrehozott bronchodilatatio összeadódott. A montelukaszt-kezelés gátolta az antigénnel szembeni reakció folyamánként fellépő korai és késői fázisú bronchoconstrictiót. A montelukaszt a placebohoz képest csökkentette a perifériás vérben keringő eozinofilek számát a felnőtt és a gyermekkorú betegeknél. Egy különálló vizsgálatban a montelukaszt-kezelés szignifikánsan csökkentette (a köpetben mért) légúti eozinofilek számát is a placebohoz képest. A felnőtt és a 2-14 év közötti betegeknél a montelukaszt a placebohoz képest csökkentette a perifériás vérben keringő eozinofilek számát, egyidejűleg pedig javította a klinikai asztma-kontrollt.

Felnőtteken végzett vizsgálatokon a napi egyszeri 10 mg-os dózisban adott montelukaszt a placebohoz képest jelentős javulást eredményezett a reggeli erőltetett kilégzési másodperctértfogóban (FEV_1)

(10,4% a 2,7%-kal szemben, a kezdeti értékekhez képest), a reggeli kilégzési csúcsáramlási sebességben (PEFR) (24,5 l/perc a 3,3 l/perccel szemben, a kezdeti értékekhez képest) és jelentős csökkenést eredményezett a teljes β -agonista használatban (-26,1% a -4,6%-kal szemben, a kezdeti értékekhez képest). A placebohoz képest a betegek által jelentett nappali és éjszakai tünetek értékelése szignifikánsan javult.

Felnőttek bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a montelukaszt képes hozzáadni az inhalációs kortikoszteroidok klinikai hatásához (FEV₁ százalékos változása a kezdeti értékekhez képest az inhalációs beclomethason+montelukaszt esetén 5,43%, beclomethason esetén 1,04%; β -agonista használatának százalékos változása a kezdeti értékekhez képest az inhalációs beclomethason+montelukaszt esetén -8,70%, beclomethason esetén 2,64%). Az inhalációs beclomethasonhoz (adagolóval adott napi kétszeri 200 μ g) képest a montelukaszt gyorsabb kezdeti hatást mutatott, bár a 12 hetes vizsgálat teljes időtartama alatt a beclomethason nagyobb átlagos terápiás hatást fejtett ki (FEV₁ százalékos változása a kezdeti értékekhez képest montelukaszt esetén 7,49%, beclomethason esetén 13,3%; β -agonista használatának százalékos változása a kezdeti értékekhez képest montelukaszt esetén -28,28%, beclomethason esetén -43,89%). Mindazonáltal a montelukasztal kezelt betegek nagy része az inhalációs beclomethasonhoz hasonló klinikai hatást tapasztalt (pl. a beclomethasonnal kezelt betegek 50%-ánál mért, a kezdeti értékekhez képest legalább 11%-os FEV₁-javulást a montelukasztal kezelt betegek kb. 42%-a tapasztalta).

Egy 8 hétig tartó, 6-14 éves betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a napi egyszeri 5 mg-os dózisú montelukaszt a placebohoz képest szignifikánsan javította a légzésfunkciót (FEV₁: a kezdeti értékekhez képest történt változás 8,71% a 4,16%-kal szemben; reggeli PEFR: a kezdeti értékekhez képest történt változás 27,9 l/perc a 17,8 l/perccel szemben) és csökkentette a „szükség szerinti” β -agonista használatot (a kezdeti értékekhez képest -11,7% a +8,2%-kal szemben).

Egy 12 hónapig tartó vizsgálatban, amely a montelukaszt és az inhalációs flutikazon asztma-kontrollra gyakorolt hatásosságát hasonlította össze enyhe perzisztáló asztmában szenvedő 6-14 éves betegeknél, a montelukaszt nem volt klinikailag kevésbé hatékony a flutikazonnál az asztma kiegészítő asztmakezelés nélküli napok (rescue-free days, RFD) százalékos növelésében, amely a vizsgálat primer végpontja volt. A kezelés 12 hónapjának átlaga alapján az RFD-k százalékos aránya 61,6-ről 84,0-ra növekedett a montelukaszt-csoportban és 60,9-ről 86,7-re a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség az RFD-k százalékos növekedésében statisztikailag szignifikáns volt (-2,8, 95% KI: -4,7, -0,9), de az előre meghatározott noninferioritási küszöbértéken belül maradt.

Mind a montelukaszt, mind a flutikazon javulást eredményezett az asztma-kontroll másodlagos paramétereiben, amelyek értékelésre kerültek a kezelés 12 hónapja alatt:

A FEV₁ 1,83 literről 2,09 literre növekedett a montelukaszt-csoportban és 1,85 literről 2,14 literre a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség a FEV₁ növekedésében -0,02 liter volt, 95% KI: -0,6, 0,2. Az elvárt érték százalékában kifejezett FEV₁ növekedésének átlaga a kezdeti értékekhez képest 0,6% volt a montelukaszt-csoportban és 2,7% volt a flutikazon-csoportban. A két eredmény korrigált átlagos különbsége szignifikáns volt: -2,2%, 95% KI: -3,6%, -0,7%.

Azon napok száma, amelyeken β -agonista használatra volt szükség, lecsökkent 38,0-ről 15,4-re a montelukaszt-csoportban és 38,5-ről 12,8-ra a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség szignifikáns volt: 2,7, 95% KI: 0,9, 4,5.

Azon betegek aránya, akiknél asztmás roham lépett fel (asztmás rohamnak az asztmás állapot romlásának olyan időszakát tekintették, ami orális szteroid kezelést, nem tervezett orvosi ellátást, sürgősségi ellátást vagy hospitalizációt igényelt) 32,2% volt a montelukaszt-csoportban és 25,6% volt a flutikazon-csoportban, az esélyarány (95% KI) szignifikáns volt: 1,38 (1,04, 1,84).

A szisztémás (főleg orális) kortikoszteroid használat a vizsgálati időszakban 17,8% volt a montelukaszt-csoportban és 10,5% a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség szignifikáns volt: 7,3%, 95% KI: 2,9%, 11,7%.

Egy 12 hétig tartó, 2-5 éves gyermekek bevonásával végzett placebo-kontroll vizsgálat során a napi egyszeri 4 mg montelukaszt az egyidejű egyéb kezeléstől (inhalációs/porlasztott kortikoszteroidok vagy inhalációs/porlasztott nátrium-kromoglikát) függetlenül egyenletesen javította az asztma-kontroll paramétereit a placebohoz képest. A betegek 60%-a nem kapott egyéb asztmakezelést. A montelukaszt szignifikánsan javította mind a nappali tüneteket (így a köhögést, a zihálást, a nehezített légzést,

valamint a korlátozott aktivitást), mind az éjszakai tüneteket a placebohoz viszonyítva. A montelukaszt ezen felül a placebónál szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a β -agonisták "szükség esetén" való használatát, illetve a kortikoszteroidok az asztma romlása miatt szükséges sürgősségi használatát. A montelukasztot kapó betegeknek több asztma-mentes napja volt, mint a placebót kapóknak. A kezelés hatása már az első adag után jelentkezett.

Egy 12 hónapig tartó, placebo-kontrollos vizsgálat során, melyet 2-5 éves, exacerbációs epizódokkal járó enyhe asztmában szenvedő gyermekek bevonásával végeztek, a napi egyszer 4 mg dózisban adott montelukaszt szignifikánsan ($p \leq 0,001$) csökkentette az asztmás exacerbációs epizódok (EE) éves arányát a placebohoz képest (1,60 EE a 2,34 EE-vel szemben, ahol az EE meghatározása: ≥ 3 egymást követő nap, amikor a nappali tünetek enyhítésére β -agonista vagy orális/inhalációs kortikoszteroid használatára vagy asztma miatti hospitalizációra volt szükség). A százalékos csökkenés az éves EE arányban 31,9% volt, 95% KI: 16,9, 44,1.

A montelukaszt hatásosságát 6 hónap és 2 év közötti betegeknél a 2 éves és annál idősebb asztmás betegeknél mutatott hatásosság extrapolációja támasztja alá és a hasonló farmakokinetikai adatokon, valamint azon a feltevésen alapul, hogy a betegség lefolyása, patofiziológiája és a gyógyszer hatása alapvetően hasonló ezeknél a betegcsoportoknál.

Egy felnőtteken végzett, 12 hetes vizsgálat során a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictiót (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) szignifikánsan gátolta a montelukaszt (a FEV₁ maximális esése 22,33%, míg placebo esetén ez az érték 32,40% volt; a FEV₁ kezdeti értékénél 5%-kal kisebb értékig történő visszaálláshoz szükséges idő a montelukaszt esetén 44,22 perc, a placebo esetén ez az érték 60,64 perc volt). Ez a hatás állandó volt a vizsgálat 12 hete alatt. Az EIB csökkenését egy rövid távú, 6-14 éves betegeken végzett vizsgálat is kimutatta (a FEV₁ maximális esése 18,27%, míg placebo esetén ez az érték 26,11% volt; a kezdeti értékeket 5%-on belül megközelítő javuláshoz szükséges idő a montelukaszt esetén 17,76 perc, a placebo esetén ez az érték 27,98 perc volt). A hatás a napi egyszeri adagolási intervallum végén is kimutatható volt.

Aszpirinérzékeny asztmás betegeknél, akik egyidejű inhalációs és/vagy per os kortikoszteroid-kezelésben részesültek, a montelukaszt a placebohoz képest az asztma paramétereinek szignifikáns javulását eredményezte (a FEV₁ változása a kezdeti értékekhez képest 8,55% volt a -1,74%-kal szemben, és a teljes β -agonista használat csökkenése a kezdeti értékekhez képest -27,78% volt a 2,09%-kal szemben).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A montelukaszt gyorsan felszívódik szájon át történő alkalmazást követően. A 10 mg-os filmtabletta plazma csúskoncentrációja ($C_{\max}$) éhgyomorra beadva felnőtteknél a bevételt követően 3 óra ($T_{\max}$) múlva alakul ki. Az átlagos orális biohasznosíthatóság 64%. Az standard étkezés nem befolyásolja az orális biohasznosíthatóságot és a $C_{\max}$ értékét. A biztonságosságot és hatásosságot olyan klinikai vizsgálatokban mutatták ki, ahol a 10 mg-os filmtablettát az étel elfogyasztásának időpontjától függetlenül alkalmazták.

Az 5 mg-os rágótabletta $C_{\max}$ értéke éhgyomorra beadva felnőtteknél a bevételt követő 2 órán belül alakul ki. Az átlagos orális biohasznosíthatóság 73%, amely 63%-ra csökken egy átlagos étkezés következtében.

A 4 mg-os rágótabletta $C_{\max}$ értéke éhgyomorra beadva 2-5 éves gyermekeknél a bevételt követő 2 órán belül alakul ki. Az átlagos $C_{\max}$ 66%-kal magasabb, míg a $C_{\min}$ alacsonyabb, mint azoknál a felnőtteknél, akik 10 mg-os tablettát kaptak.

A 4 mg-os granulátum bioekvivalens a 4 mg-os rágótablettával felnőtteknek éhgyomorra beadva. A 4 mg-os granulátum $C_{\max}$ értéke 6 hónap és 2 év közötti gyermekeknél a bevételt követő 2 órán belül alakul ki. A $C_{\max}$ közel kétszerese a 10 mg-os tablettát kapó felnőtteknél mért értéknek. Almaszósz vagy magas zsírtartalmú standard étkezés együttdadása a granulátummal nem bírt klinikailag jelentős hatással a montelukaszt farmakokinetikájára az AUC alapján (1225,7 ng hr/mL almaszósszal és

1223,1 ng hr/mL anélkül, valamint 1191,8 ng hr/mL magas zsírtartalmú standard étkezéssel és 1148,5 ng hr/mL anélkül).

Eloszlás

A montelukaszt több mint 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A montelukaszt átlagos eloszlási térfogata egyensúlyi állapotban 8-11 liter. Patkányokon radioaktív jelzett montelukasztal végzett vizsgálatok a vér-agy-gáton történő minimális átjutást mutatták. Ezen felül az adagolást követő 24 órával a radioaktív jelzett anyag koncentrációja az egyéb szövetekben minimális volt.

Metabolizmus

A montelukaszt nagy mértékben metabolizálódik. Terápiás adagokkal végzett vizsgálatok során felnőttekben és gyermekekben az egyensúlyi állapotban a montelukaszt plazmakoncentrációi nem voltak kimutathatóak.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a citokróm P450 3A4, 2A6 és 2C9 játszik szerepet a montelukaszt metabolizmusában. További, humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a montelukaszt terápiás plazmakoncentrációi nem gátolják a citokróm P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 és 2D6 enzimeket. A montelukaszt metabolitjainak hozzájárulása a terápiás hatáshoz minimális.

Kiválasztás

A montelukaszt átlagos plazma-clearance-e 45 ml/perc egészséges felnőttekben. Radioaktív jelzett montelukaszt orális adását követően a radioaktivitás 86%-a az 5 napig gyűjtött székletben, és kevesebb mint 0,2%-ban a vizeletben volt visszanyerhető. A montelukaszt orális biohasznosíthatóságával összevetve ez azt jelzi, hogy a montelukaszt és metabolitjai szinte kizárólag az epén keresztül eliminálódnak.

Különleges betegcsoportok

Idős, vagy veseelégtelenségben, ill. enyhe-közepes májelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincs szükség dózismódosításra. Vesekárosodásban szenvedő betegeken még nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a montelukaszt és metabolitjai az epén keresztül ürülnek ki, nem várható, hogy dózismódosítás szükséges a vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám >9) szenvedőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a montelukaszt farmakokinetikájáról.

A montelukaszt nagy dózisban (az előírt felnőtt dózis 20-60-szorosa mellett) történő alkalmazásakor a plazma teofillin koncentrációjának csökkenését figyelték meg. Ez a hatás az ajánlott napi 10 mg-os adag alkalmazása esetén nem volt megfigyelhető.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatokon végzett vizsgálatokban kismértékű átmeneti biokémiai változások voltak megfigyelhetőek a szérum ALT, glükóz, foszfor és triglicerid összetételében. A toxicitás jelei állatokban a nyálexcretio növekedése, gasztrointesztinális tünetek, laza széklet és az ionegyensúly felborulása voltak. Ezek a tünetek a klinikai szisztémás dózis-expozíció több, mint 17-szeresénél jelentkeztek. Majmokban a nemkívánatos hatások 150 mg/kg/nap feletti dózisoknál jelentkeztek (>232-szerese a klinikai dózis expozíciónak). Az állatokon végzett vizsgálatokban a montelukaszt nem volt hatással a fertilitásra vagy a reprodukciós teljesítményre a klinikai szisztémás expozíciót több, mint 24-szeres mértékben meghaladó dózisokban. Kismértékű csökkenés volt megfigyelhető a kölykök testsúlyában a nőstény patkányokon végzett fertilitási vizsgálatok során 200 mg/kg/nap dózissal (több, mint 69-szerese a klinikai szisztémás expozíciónak). Nyulakon végzett vizsgálatok során a klinikai szisztémás expozíció több, mint 24-szeresének megfelelő szisztémás expozíció esetén a befejezetlen csontosodás magasabb incidenciáját figyelték meg összehasonlítva a párhuzamosan megfigyelt kontroll állatokkal. Patkányoknál nem találtak rendellenességeket. Kimutatták, hogy a montelukaszt átjut a placentán és kiválasztódik a laktáló állatok tejébe.

Nem okozott elhullást a montelukaszt egyszeri orális 5000 mg/kg dózisének beadása egereknél és patkányoknál (15 000 mg/m² egerekben és 30 000 mg/m² patkányokban). Ez volt a maximális vizsgált

dózis. Ez a dózis az ajánlott felnőtt humán dózis 25 000-szeresével ekvivalens (50 kg testsúlyú felnőtt beteg esetén).

A montelukasztot nem találták fototoxikusnak egerekben UVA, UVB és látható fényspektrumok esetén 500 mg/kg/nap (kb. több, mint 200-szorosa a szisztémás expozíciónak).

A montelukaszt nem volt mutagén sem az *in vitro*, sem az *in vivo* vizsgálatok során, sem tumorogén a rágcslófajokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
hidroxipropil-cellulóz (E 463)
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polietilén/alumínium/poliészter tasakokban:
7, 20, 28 és 30 tasakot tartalmazó dobozban.
Nem feltétlenül kerül minden kiszerelés kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki.]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[A tagállam tölti ki.]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki.]

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{HH/ÉÉÉÉ}

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

SINGULAIR Mini 4 mg rágótabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

4 mg montelukasztal egyenértékű montelukaszt-nátrium rágótablettánként.

Segédanyag: 1,2 mg aszpartám (E 951) tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Rágótabletta.

Rózsaszín, ovális alakú, bikonvex, egyik oldalán mélynyomású "SINGULAIR", másik oldalán "MSD 711" jelzéssel ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A SINGULAIR kombinációs terápiaként javallt az asztma kezelésében azoknál a 2-5 éves betegeknél, akik enyhe vagy közepes fokú perzisztáló asztmában szenvednek, és akiknél az inhalációs kortikoszteroidok és a szükség szerint adagolt rövid hatású β -agonisták nem biztosítják kielégítően az asztma klinikai kontrollját.

A SINGULAIR az alacsony dózisu inhalációs kortikoszteroidok alternatív terápiája is lehet azoknál a 2-5 éves betegeknél, akik enyhe perzisztáló asztmában szenvednek, közeli kórtörténetükben nem szerepel komoly asztmás roham, amely orális kortikoszteroid-használatot tett szükségessé, valamint nem bizonyultak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára (lásd 4.2 pont).

A SINGULAIR az asztma megelőzésére is javallt azoknál a 2 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél, akiknél a predomináns ok a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ezt a gyógyszert felnőtt felügyelete alatt kell a gyermeknek adni. Azoknak a gyermekeknek a számára, akiknek problémát okoz a rágótabletta elfogyasztása, granulátum formában is hozzáférhető a készítmény (lásd SINGULAIR 4 mg granulátum Alkalmazási Előírás). 2-5 év közötti gyermekkorú betegek részére az adagolás napi egy 4 mg-os rágótabletta, amelyet este kell bevenni. Ha a SINGULAIR-t étkezéshez kötve alkalmazzák, a gyógyszert étkezés előtt egy órával vagy étkezés után két órával kell bevenni. Ebben a korcsoportban dózismódosítás nem szükséges. A SINGULAIR 4 mg-os rágótabletta alkalmazása nem ajánlott 2 éves kor alatt.

Általános ajánlások

A SINGULAIR terápiás hatása az asztma-kontroll paramétereire egy napon belül jelentkezik. A betegeket tájékoztatni kell, hogy a SINGULAIR-t az asztma egyensúlyi állapotában és romlásának időszakaiban egyaránt folyamatosan kell szedni.

Nem szükséges az dózismódosítás veseelégtelenség vagy enyhe-közepes májkárosodás esetén. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel kapcsolatban nem áll rendelkezésre adat. Az adagolás azonos a férfiak és a nők részére.

A SINGULAIR az alacsony dózisú inhalációs kortikoszteroidok helyettesítő terápiájaként enyhe perzisztáló asztmában:

A montelukaszt nem ajánlott monoterápiaként közepes fokú perzisztáló asztmában. A montelukaszt használata az alacsony dózisú inhalációs kortikoszteroidok alternatív terápiájaként csak azoknál az enyhe perzisztáló asztmában szenvedő gyermekeknél megfontolandó, akiknek közeli kórtörténetében nem szerepel komoly asztmás roham, amely orális kortikoszteroid-használatot tett szükségessé, valamint akik nem bizonyultak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára (lásd 4.1 pont). Az enyhe perzisztáló asztmát a következők szerint definiálják: az asztma tüneteinek megjelenése hetente többször, de napi egynél kevesebbszer, az éjszakai tünetek megjelenése havi kettőnél többször, de heti egynél kevesebbszer, az epizódok között normális tüdőfunkcióval. Ha az ellenőrző vizsgálatig (általában egy hónapon belül) nem áll be az asztma kielégítő egyensúlyi állapota (asztma-kontroll), az asztma kezelésének lépésenkénti módszere alapján meg kell állapítani, hogy szükséges-e egy kiegészítő vagy eltérő gyulladáscsökkentő terápia.

A SINGULAIR az asztma megelőzésként 2-5 éves betegeknél, akiknél a predomináns ok a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio:

A 2-5 éves betegeknél a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictio a perzisztáló asztma predomináns megjelenési formája lehet, amely inhalációs kortikoszteroid-kezelést igényel. A betegeket ellenőrizni kell 2-4 hét montelukasztal történő kezelés után. Ha a kezelés nem ér el kielégítő választ, kiegészítő vagy eltérő terápiára lehet szükség.

A SINGULAIR-terápia más asztmakezeléssel összefüggésben:

Az inhalációs kortikoszteroidokkal kombinációban használt SINGULAIR-terápia esetén nem szabad az inhalációs kortikoszteroidokat hirtelen felváltani a SINGULAIR-rel (lásd 4.4 pont).

15 éves vagy annál idősebb felnőttek részére elérhető a 10 mg-os filmtabletta.

6-14 éves gyermekkorú betegek részére elérhető az 5 mg-os rágótabletta.

6 hónap és 5 év közötti gyermekkorú betegek részére elérhető a 4 mg-os granulátum.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármelyik összetevőjével szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A beteget tájékoztatni kell, hogy a szájon át szedett montelukasztot sose használja akut asztmás rohamok oldására, és erre a célra megfelelő rohamoldó gyógyszer mindig legyen nála. Akut rohamok esetén rövid hatású inhalációs β -agonistát kell alkalmazni. A betegnek mihamarabb orvoshoz kell fordulnia, ha a szokásosnál több rövid hatású β -agonistára van szüksége.

Az inhalációs vagy orális kortikoszteroidokat nem szabad hirtelen montelukasztal felváltani.

Nem áll rendelkezésre arra vonatkozó adat, hogy az orális kortikoszteroidok dózisa csökkenthető montelukaszt egyidejű alkalmazása esetén.

Az asztma-ellenes készítményekkel, köztük a montelukasztal kezelt betegeknél ritka esetekben szisztémás eozinofília lépett fel, néhány esetben a Churg-Strauss szindrómára jellemző vasculitis klinikai tüneteivel. A Churg-Strauss szindrómát gyakran szisztémás kortikoszteroid terápiával kezelik. Ezek az esetek általában, de nem mindig, a kortikoszteroid terápia csökkentésével vagy megvonásával álltak összefüggésben. Sem kizárni, sem megerősíteni nem lehet annak lehetőségét, hogy a leukotriénreceptor-antagonisták okozati összefüggésben állnának a Churg-Strauss syndroma fellépésével. Az orvosoknak figyelniük kell a következők megjelenésére: eozinofília, vasculitis kiütés, rosszabodó pulmonáris tünetek, cardialis szövődmények és/vagy neuropathia. A fenti tüneteket mutató betegeket ki kell vizsgálni és kezelésüket módosítani kell.

A SINGULAIR aszpartámot tartalmaz, amely fenilalanin forrás. A fenilketonuriában szenvedő betegek esetében figyelembe kell venni, hogy minden 4 mg-os rágótabletta adagonként 0,674 mg fenilalaninnak megfelelő mennyiséget tartalmaz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A montelukaszt alkalmazható az asztma megelőzésére és krónikus kezelésére rutinszerűen használt egyéb készítményekkel együtt. Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatok során a montelukaszt javasolt terápiás adagja nem gyakorolt klinikailag jelentős hatást a következő gyógyszerek farmakokinetikájára: teofillin, prednizon, prednizolon, orális fogamzásgátlók (etinil-ösztadiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin és warfarin.

Fenobarbitállal történő együttadáskor a montelukaszt plazmakoncentráció-görbéje alatti terület (AUC) megközelítőleg 40%-kal csökkent. Mivel a montelukasztot a CYP 3A4 metabolizálja, óvatosan kell eljárni, különösen gyermekek esetében, ha a montelukaszt CYP 3A4 induktorokkal (pl. fenitoin, fenobarbitál és rifampicin) kerül együttadásra.

Az *in vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a montelukaszt erős inhibitora a CYP 2C8 enzimnek. Egy montelukaszt és roziglitazon (az elsődlegesen a CYP 2C8 által metabolizált gyógyszerek csoportjába tartozó kontroll-szubsztrát) bevonásával végzett gyógyszer-gyógyszer interakciós klinikai vizsgálat adatai azonban azt bizonyították, hogy a montelukaszt *in vivo* nem gátolja a CYP 2C8-at. A montelukaszt tehát várhatóan nem változtatja meg jelentős mértékben az ezen enzim által metabolizált gyógyszerek (pl. paklitaxel, roziglitazon és repaglinid) metabolizmusát.

4.6 Terhesség és szoptatás

Terhesség alatti alkalmazás

Az állatokon végzett vizsgálatok a terhesség vagy az embrionális/magzati fejlődés során nem jeleztek káros hatásokat.

A terhesség időtartama alatt szedett gyógyszerről rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat nem utal arra, hogy a SINGULAIR használata okozati összefüggésben áll a forgalomba hozatalt követően ritkán jelentett rendellenességekkel (pl.: végtagfejlődési rendellenességek).

A SINGULAIR terhességben csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás alatti alkalmazás

A patkányokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a montelukaszt kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Nem ismeretes, hogy a SINGULAIR kiválasztódik-e az emberi anyatejbe.

A montelukaszt szoptató anyáknak csak akkor adható, ha az egyértelműen szükséges.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A montelukaszt várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Nagyon ritka esetekben azonban jelentettek álmoságot vagy szédülést.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A montelukasztot a következők szerint értékelték klinikai vizsgálatokban:

- 10 mg-os filmtablettát kb. 4000 felnőtt, 15 éves, vagy annál idősebb asztmában szenvedő betegen
- 5 mg-os rágótablettát kb. 1750, 6-14 év közötti asztmában szenvedő gyermekek
- 4 mg-os rágótablettát 851, 2-5 év közötti asztmában szenvedő gyermekek

A klinikai vizsgálatok során a montelukasztal kezelt betegek körében az alábbi, gyógyszer alkalmazásával összefüggő mellékhatások fordultak elő a placebóval kezelt betegekhez képest nagyobb (>1/100, <1/10) arányban:

Szervrendszer	15 éves vagy annál idősebb asztmás felnőttek (két 12 hetes vizsgálat, n=795)	6-14 éves asztmás gyermekek (egy 8 hetes vizsgálat, n=201); (két 56 hetes vizsgálat, n=615)	2-5 éves asztmás gyermekek (egy 12 hetes vizsgálat, n=461) (egy 48 hetes vizsgálat; n=278)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	fejfájás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasi fájdalom		hasi fájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			szomjúság

Korlátozott számú betegen végzett, (felnőttek esetén maximum 2 évvel, 6-14 éves gyermekek esetén maximum 12 hónappal) meghosszabbított kezelés során a klinikai vizsgálatokban a biztonságossági profil nem változott.

Összesen 502, 2-5 év közötti beteget kezeltek montelukaszttal legalább 3 hónapig, 338 beteget 6 hónapig vagy annál tovább és 534 beteget 12 hónapig vagy annál tovább. A biztonságossági profil ezeknél a betegeknél sem változott a meghosszabbított kezelés során.

Az alábbi mellékhatásokat jelentették a forgalomba hozatalt követően:

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek: megnövekedett vérzési hajlam

Immunrendszeri betegségek és tünetek: túlérzékenységi reakciók, beleértve az anafilaxiát, hepaticus eozinofil-beszűrődés

Pszichiátriai kórképek: rendellenes álmok, beleértve a rémálmokat, hallucinációk, insomnia, pszichomotoros hiperaktivitás (beleértve az irritabilitást, nyugtalanságot, beleértve az agresszív viselkedést és remegést), depresszió, nagyon ritka esetben öngyilkos gondolatok és magatartás (öngyilkossági hajlam)

Idegrendszeri betegségek és tünetek: szédülés, álmoság, paraesthesia/ hypoesthesia, görcsroham

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek: palpitatio

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek: hasmenés, szájszárazság, dyspepsia, hányinger, hányás

Máj- és epebetegségek illetve tünetek: emelkedett szérum transzamináz (ALT, AST) szint, kolesztatikus hepatitisz

A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei: angioödéma, véraláfutások, urticaria, pruritus, kiütés, erythema nodosum

A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei: arthralgia, myalgia, beleértve az izomgörcsöt

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók: asthenia/fáradtság, rossz közérzet, ödéma

Asztmás betegek montelukaszttal történő kezelése során nagyon ritkán Churg-Strauss-szindrómát (CSS) jelentettek. (lásd 4.4 pont).

4.9 Túladagolás

A SINGULAIR-túladagolás kezelésére vonatkozóan nincs specifikus információ. Perzisztáló asztma vizsgálatokban felnőtteknek 22 héten át adott napi maximum 200 mg montelukaszt, valamint rövid

távú vizsgálatokban kb. 1 héten át adott, napi maximum 900 mg nem okozott klinikailag jelentős nemkívánatos eseményeket.

A forgalomba hozatalt követően, valamint klinikai vizsgálatok során beszámoltak akut túlادagolásról, beleértve olyan jelentéseket, amelyek felnőttek és gyermekek esetében 1000 mg-os (egy 42 hónapos gyermekre számított hozzávetőleg 61 mg/kg) adagról is beszámolnak. A megfigyelt klinikai és laboratóriumi eredmények megegyeztek a felnőttekben és a gyermekekben megfigyelt biztonságossági profillal. A túlادagolások túlnyomó részénél nem jelentettek mellékhatást. A leggyakrabban jelentett mellékhatások megfeleltek a montelukaszt biztonságossági profiljának és ide tartozott a hasi fájdalom, aluszékonyág, szomjúság, fejfájás, hányás és a pszichomotoros hiperaktivitás.

Nem ismeretes, hogy a montelukaszt peritoneális dialízissel vagy hemodialízissel eltávolítható-e.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Leukotrién-receptor antagonist

ATC kód: R03D C03

A ciszteinil-leukotriének (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) erős gyulladást kiváltó eikozanoidok, melyek különféle sejtekből, pl. mastocytákból vagy eozinofilekből szabadulnak fel. Az asztma ezen fontos mediátorai a légutakban található ciszteinil-leukotrién-receptorokhoz (CysLT) kötődnek és légúti történéseket okoznak, beleértve a bronchoconstrictiót, nyák-elválasztást, érpermeabilitás-növekedést és az eozinofil sejtek felszaporodását.

A montelukaszt egy orálisan aktív vegyület, mely erős affinitással és magas szelektivitással kötődik a CysLT₁ receptorhoz. Klinikai vizsgálatokban a montelukaszt mindössze 5 mg-os adagban is már jelentős mértékű blokádot hozott létre az LTD_4 által indukált bronchoconstrictióban. Szájon át történő alkalmazását követően két órán belül bronchodilatációt figyeltek meg. A β -agonisták által kifejtett bronchodilatációs hatás és a montelukaszt által létrehozott bronchodilatatio összeadódott. A montelukaszt-kezelés gátolta az antigénnel szembeni reakció folyamánként fellépő korai és késői fázisú bronchoconstrictiót. A montelukaszt a placebohoz képest csökkentette a perifériás vérben keringő eozinofilok számát a felnőttek és a gyermekkorú betegeknél. Egy különálló vizsgálatban a montelukaszt-kezelés szignifikánsan csökkentette (a köpetben mért) légúti eozinofilok számát is a placebohoz képest. A felnőttek és a 2-14 év közötti betegeknél a montelukaszt a placebohoz képest csökkentette a perifériás vérben keringő eozinofilok számát, egyidejűleg pedig javította a klinikai asztma-kontrollt.

Felnőtteken végzett vizsgálatokon a napi egyszeri 10 mg-os dózisban adott montelukaszt a placebohoz képest jelentős javulást eredményezett a reggeli erőltetett kilégzési másodperctértfogatban (FEV_1) (10,4% a 2,7%-kal szemben, a kezdeti értékekhez képest), a reggeli kilégzési csúcsáramlási sebességben (PEFR) (24,5 l/perc a 3,3 l/perccel szemben, a kezdeti értékekhez képest) és jelentős csökkenést eredményezett a teljes β -agonista használatban (-26,1% a -4,6%-kal szemben, a kezdeti értékekhez képest). A placebohoz képest a betegek által jelentett nappali és éjszakai tünetek értékelése szignifikánsan javult.

Felnőttek bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy a montelukaszt képes hozzáadni az inhalációs kortikoszteroidok klinikai hatásához (FEV_1 százalékos változása a kezdeti értékekhez képest az inhalációs beclomethason+montelukaszt esetén 5,43%, beclomethason esetén 1,04%; β -agonista használatának százalékos változása a kezdeti értékekhez képest az inhalációs beclomethason+montelukaszt esetén -8,70%, beclomethason esetén 2,64%). Az inhalációs beclomethasonhoz (adagolóval adott napi kétszeri 200 μ g) képest a montelukaszt gyorsabb kezdeti hatást mutatott, bár a 12 hetes vizsgálat teljes időtartama alatt a beclomethason nagyobb átlagos terápiás hatást fejtett ki (FEV_1 százalékos változása a kezdeti értékekhez képest montelukaszt esetén 7,49%, beclomethason esetén 13,3%; β -agonista használatának százalékos változása a kezdeti értékekhez képest montelukaszt esetén -28,28%, beclomethason esetén -43,89%). Mindazonáltal a

montelukasztal kezelt betegek nagy része az inhalációs beclomethasonhoz hasonló klinikai hatást tapasztalt (pl. a beclomethasonnal kezelt betegek 50%-ánál mért, a kezdeti értékekhez képest legalább 11%-os FEV₁-javulást a montelukasztal kezelt betegek kb. 42%-a tapasztalta).

Egy 12 hétig tartó, 2-5 éves gyermekek bevonásával végzett placebo-kontrollos vizsgálat során a napi egyszeri 4 mg montelukaszt az egyidejű egyéb kezeléstől (inhalációs/porlasztott kortikoszteroidok vagy inhalációs/porlasztott nátrium-kromoglikát) függetlenül egyenletesen javította az asztma-kontroll paramétereit a placebohoz képest. A betegek 60%-a nem kapott egyéb asztmakezelést. A montelukaszt szignifikánsan javította mind a nappali tüneteket (így a köhögést, a zihálást, a nehezített légzést, valamint a korlátozott aktivitást), mind az éjszakai tüneteket a placebohoz viszonyítva. A montelukaszt ezen felül a placebónál szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a β -agonisták "szükség esetén" való használatát, illetve a kortikoszteroidok az asztma romlása miatt szükséges sürgősségi használatát. A montelukasztot kapó betegeknek több asztma-mentes napja volt, mint a placebót kapóknak. A kezelés hatása már az első adag után jelentkezett.

Egy 12 hónapig tartó, placebo-kontrollos vizsgálat során, melyet 2-5 éves, exacerbációs epizódokkal járó enyhe asztmában szenvedő gyermekek bevonásával végeztek, a napi egyszeri 4 mg dózisban adott montelukaszt szignifikánsan ($p \leq 0,001$) csökkentette az asztmás exacerbációs epizódok (EE) éves arányát a placebohoz képest (1,60 EE a 2,34 EE-vel szemben, ahol az EE meghatározása: ≥ 3 egymást követő nap, amikor a nappali tünetek enyhítésére β -agonista vagy orális/inhalációs kortikoszteroid használatára vagy asztma miatti hospitalizációra volt szükség). A százalékos csökkenés az éves EE arányban 31,9% volt, 95% KI: 16,9, 44,1.

Egy 8 hétig tartó, 6-14 éves betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban a napi egyszeri 5 mg-os dózisú montelukaszt a placebohoz képest szignifikánsan javította a légzésfunkciót (FEV₁: a kezdeti értékekhez képest történt változás 8,71% a 4,16%-kal szemben; reggeli PEF: a kezdeti értékekhez képest történt változás 27,9 l/perc a 17,8 l/perccel szemben) és csökkentette a „szükség szerinti” β -agonista használatot (a kezdeti értékekhez képest -11,7% a +8,2%-kal szemben).

Egy 12 hónapig tartó vizsgálatban, amely a montelukaszt és az inhalációs flutikazon asztma-kontrollra gyakorolt hatásosságát hasonlította össze enyhe perzisztáló asztmában szenvedő 6-14 éves betegekénél, a montelukaszt nem volt klinikailag kevésbé hatékony a flutikazonnál az asztma kisegítő asztmakezelés nélküli napok (rescue-free days, RFD) százalékos növelésében, amely a vizsgálat primer végpontja volt. A kezelés 12 hónapjának átlaga alapján az RFD-k százalékos aránya 61,6-ről 84,0-ra növekedett a montelukaszt-csoportban és 60,9-ről 86,7-re a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség az RFD-k százalékos növekedésében statisztikailag szignifikáns volt (-2,8, 95% KI: -4,7, -0,9), de az előre meghatározott noninferioritási küszöbértéken belül maradt.

Mind a montelukaszt, mind a flutikazon javulást eredményezett az asztma-kontroll másodlagos paramétereiben, amelyek értékelésre kerültek a kezelés 12 hónapja alatt:

A FEV₁ 1,83 literről 2,09 literre növekedett a montelukaszt-csoportban és 1,85 literről 2,14 literre a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség a FEV₁ növekedésében -0,02 liter volt, 95% KI: -0,6, 0,2. Az elvárt érték százalékában kifejezett FEV₁ növekedésének átlaga a kezdeti értékekhez képest 0,6% volt a montelukaszt-csoportban és 2,7% volt a flutikazon-csoportban. A két eredmény korrigált átlagos különbsége szignifikáns volt: -2,2%, 95% KI: -3,6%, -0,7%.

Azon napok száma, amelyeken β -agonista használatra volt szükség, lecsökkent 38,0-ről 15,4-re a montelukaszt-csoportban és 38,5-ről 12,8-ra a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség szignifikáns volt: 2,7, 95% KI: 0,9, 4,5.

Azon betegek aránya, akiknél asztmás roham lépett fel (asztmás rohamnak az asztmás állapot romlásának olyan időszakát tekintették, ami orális szteroid kezelést, nem tervezett orvosi ellátást, sürgősségi ellátást vagy hospitalizációt igényelt) 32,2% volt a montelukaszt-csoportban és 25,6% volt a flutikazon-csoportban, az esélyarány (95% KI) szignifikáns volt: 1,38 (1,04, 1,84).

A szisztémás (főleg orális) kortikoszteroid használat a vizsgálati időszakban 17,8% volt a montelukaszt-csoportban és 10,5% a flutikazon-csoportban. A csoportok közötti korrigált átlagos különbség szignifikáns volt: 7,3%, 95% KI: 2,9%, 11,7%.

Egy felnőtteken végzett, 12 hetes vizsgálat során a fizikai megterhelés által okozott bronchoconstrictiót (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) szignifikánsan gátolta a

montelukaszt (a FEV₁ maximális esése 22,33%, míg placebo esetén ez az érték 32,40% volt; a FEV₁ kezdeti értékénél 5%-kal kisebb értékig történő visszaálláshoz szükséges idő a montelukaszt esetén 44,22 perc, a placebo esetén ez az érték 60,64 perc volt). Ez a hatás állandó volt a vizsgálat 12 hete alatt. Az EIB csökkenését egy rövid távú, 6-14 éves betegeken végzett vizsgálat is kimutatta (a FEV₁ maximális esése 18,27%, míg placebo esetén ez az érték 26,11% volt; a kezdeti értékeket 5%-on belül megközelítő javuláshoz szükséges idő a montelukaszt esetén 17,76 perc, a placebo esetén ez az érték 27,98 perc volt). A hatás a napi egyszeri adagolási intervallum végén is kimutatható volt.

Aszpirinérzékeny asztmás betegeknél, akik egyidejű inhalációs és/vagy per os kortikoszteroid-kezelésben részesültek, a montelukaszt a placebohoz képest az asztma paramétereinek szignifikáns javulását eredményezte (a FEV₁ változása a kezdeti értékekhez képest 8,55% volt a -1,74%-kal szemben, és a teljes β -agonista használat csökkenése a kezdeti értékekhez képest -27,78% volt a 2,09%-kal szemben).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A montelukaszt gyorsan felszívódik szájon át történő alkalmazást követően. A 10 mg-os filmtabletta plazma csúskoncentrációja ($C_{\max}$) éhgyomorra beadva felnőtteknél a bevételt követően 3 óra ($T_{\max}$) múlva alakul ki. Az átlagos orális biohasznosíthatóság 64%. Az standard étkezés nem befolyásolja az orális biohasznosíthatóságot és a $C_{\max}$ értékét. A biztonságosságot és hatásosságot olyan klinikai vizsgálatokban mutatták ki, ahol a 10 mg-os filmtablettát az étel elfogyasztásának időpontjától függetlenül alkalmazták.

Az 5 mg-os rágótabletta $C_{\max}$ értéke éhgyomorra beadva felnőtteknél a bevételt követő 2 órán belül alakul ki. Az átlagos orális biohasznosíthatóság 73%, amely 63%-ra csökken egy átlagos étkezés következtében.

A 4 mg-os rágótabletta $C_{\max}$ értéke éhgyomorra beadva 2-5 éves gyermekeknél a bevételt követő 2 órán belül alakul ki. Az átlagos $C_{\max}$ 66%-kal magasabb, míg a $C_{\min}$ alacsonyabb, mint azoknál a felnőtteknél, akik 10 mg-os tablettát kaptak.

Eloszlás

A montelukaszt több mint 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A montelukaszt átlagos eloszlási térfogata egyensúlyi állapotban 8-11 liter. Patkányokon radioaktív jelzett montelukasztal végzett vizsgálatok a vér-agy-gáton történő minimális átjutást mutatták. Ezen felül az adagolást követő 24 órával a radioaktív jelzett anyag koncentrációja az egyéb szövetekben minimális volt.

Metabolizmus

A montelukaszt nagy mértékben metabolizálódik. Terápiás adagokkal végzett vizsgálatok során felnőttekben és gyermekekben az egyensúlyi állapotban a montelukaszt plazmakoncentrációi nem voltak kimutathatóak.

Humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a citokróm P450 3A4, 2A6 és 2C9 játszik szerepet a montelukaszt metabolizmusában. További, humán májmikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok eredményei alapján a montelukaszt terápiás plazmakoncentrációi nem gátolják a citokróm P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 és 2D6 enzimeket. A montelukaszt metabolitjainak hozzájárulása a terápiás hatáshoz minimális.

Kiválasztás

A montelukaszt átlagos plazma-clearance-e 45 ml/perc egészséges felnőttekben. Radioaktív jelzett montelukaszt orális adását követően a radioaktivitás 86%-a az 5 napig gyűjtött székletben, és kevesebb mint 0,2%-ban a vizeletben volt visszanyerhető. A montelukaszt orális biohasznosíthatóságával összevetve ez azt jelzi, hogy a montelukaszt és metabolitjai szinte kizárólag az epén keresztül eliminálódnak.

Különleges betegcsoportok

Idős, vagy veseelégtelenségben, ill. enyhe-közepes májelégtelenségben szenvedő betegek esetén nincs szükség dózismódosításra. Vesekárosodásban szenvedő betegeken még nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a montelukaszt és metabolitjai az epén keresztül ürülnek ki, nem várható, hogy dózismódosítás szükséges a vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh pontszám >9) szenvedőkre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok a montelukaszt farmakokinetikájáról.

A montelukaszt nagy dózisban (az előírt felnőtt dózis 20-60-szorosa mellett) történő alkalmazásakor a plazma teofillin koncentrációjának csökkenését figyelték meg. Ez a hatás az ajánlott napi 10 mg-os adag alkalmazása esetén nem volt megfigyelhető.

5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

Állatokon végzett vizsgálatokban kismértékű átmeneti biokémiai változások voltak megfigyelhetőek a szérum ALT, glükóz, foszfor és triglicerid összetételében. A toxicitás jelei állatokban a nyálexcretio növekedése, gasztrointesztinális tünetek, laza széklet és az ionegyensúly felborulása voltak. Ezek a tünetek a klinikai szisztémás dózis-expozíció több, mint 17-szeresénél jelentkeztek. Majmokban a nemkívánatos hatások 150 mg/kg/nap feletti dózisoknál jelentkeztek (>232-szerese a klinikai dózis expozíciónak). Az állatokon végzett vizsgálatokban a montelukaszt nem volt hatással a fertilitásra vagy a reprodukciós teljesítményre a klinikai szisztémás expozíciót több, mint 24-szeres mértékben meghaladó dózisokban. Kismértékű csökkenés volt megfigyelhető a kölykök testsúlyában a nőstény patkányokon végzett fertilitási vizsgálatok során 200 mg/kg/nap dózissal (több, mint 69-szerese a klinikai szisztémás expozíciónak). Nyulakon végzett vizsgálatok során a klinikai szisztémás expozíció több, mint 24-szeresének megfelelő szisztémás expozíció esetén a befejezetlen csontosodás magasabb incidenciáját figyelték meg összehasonlítva a párhuzamosan megfigyelt kontroll állatokkal. Patkányoknál nem találtak rendellenességeket. Kimutatták, hogy a montelukaszt átjut a placentán és kiválasztódik a laktáló állatok tejébe.

Nem okozott elhullást a montelukaszt egyszeri orális 5000 mg/kg dózisának beadása egereknél és patkányoknál (15 000 mg/m² egerekben és 30 000 mg/m² patkányokban). Ez volt a maximális vizsgált dózis. Ez a dózis az ajánlott felnőtt humán dózis 25 000-szeresével ekvivalens (50 kg testsúlyú felnőtt beteg esetén).

A montelukasztot nem találták fototoxikusnak egerekben UVA, UVB és látható fényspektrumok esetén 500 mg/kg/nap (kb. több, mint 200-szorosa a szisztémás expozíciónak).

A montelukaszt nem volt mutagén sem az *in vitro*, sem az *in vivo* vizsgálatok során, sem tumorogén a rágcsálófajokban.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
mikrokristályos cellulóz
hidroxipropil-cellulóz (E 463)
vörös vas-oxid (E 172)
kroszkarmellóz-nátrium
mesterséges cseresznye aroma
aszpartám (E 951)
magnézium-sztearát

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Poliamid/PVC/Alu blisztercsomagolásban:

Buborékfóliában: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 56, 98, 100, 140 és 200 tabletta.

Buborékfóliában (adagonként perforált csomagolás): 49, 50 és 56 tabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[A tagállam tölti ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10 A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{HH/ÉÉÉÉ}

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

SINGULAIR 4 mg-os granulátum – külső doboz

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

SINGULAIR 4 mg granulátum
montelukaszt
6 hónap és 5 év közötti gyermekek részére.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg montelukaszt montelukaszt-nátrium formájában tasakonként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Granulátum
7x1 tasak
20x1 tasak
28x1 tasak
30x1 tasak

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN
--

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME
--

[A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)
--

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SINGULAIR 4 mg granulátum

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

SINGULAIR 4 mg-os granulátum – tasak

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

SINGULAIR 4 mg granulátum
montelukaszt

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Szájon át történő alkalmazás.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 tasak

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

{A forgalomba hozatali engedély jogosultjának neve}
[A tagállam tölti ki]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

SINGULAIR 4 mg-os tabletta – külső doboz

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

SINGULAIR 4 mg rágótabletta
montelukaszt
2-5 éves gyermekek részére.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg montelukaszt montelukaszt-nátrium formájában rágótablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Aszpartámot (E 951) tartalmaz. További információért lásd a mellékelt tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 rágótabletta.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

[A tagállam tölti ki]

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

[A tagállam tölti ki]

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

[A tagállam tölti ki]

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

SINGULAIR 4 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

SINGULAIR 4 mg-os tabletta - buborékfólia

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

SINGULAIR 4 mg rágótabletta

montelukaszt

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[A tagállam tölti ki]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

SINGULAIR 4 mg granulátum montelukaszt

Mielőtt gyermeke elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- E gyógyszert az orvos gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Ön gyermekének tüneteihez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tüneteket észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SINGULAIR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SINGULAIR szedése előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a SINGULAIR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SINGULAIR-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A SINGULAIR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A SINGULAIR egy leukotriénreceptor-antagonista, amely a leukotriéneknek nevezett anyagok hatását gátolja.

A leukotriének a tüdő légútjainak beszűkülését és duzzanatát okozzák. A leukotriének gátlásával a SINGULAIR javítja az asztma tüneteit és segít az asztmás rohamok kialakulásának kontrollálásában.

Az orvos gyermeke asztmájának kezelésére és az asztma nappali és éjszakai tüneteinek kialakulásának megelőzésére írta fel a SINGULAIR-t.

- A SINGULAIR-t olyan 6 hónap és 5 év közötti betegek kezelésére használják, akiknek gyógyszere nem nyújt kielégítő hatást, ezért kombinációs kezelésre van szükségük.
- A SINGULAIR használható az inhalációs kortikoszteroidok alternatív kezeléseként azoknál a 2-5 éves betegeknél, akik a közelmúltban nem szedtek szájon át alkalmazott kortikoszteroidokat az asztmájuk kezelésére és nem bizonyultak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára.
- A SINGULAIR a testmozgás okozta légúti szűkületet is megakadályozza a 2 éves vagy annál idősebb betegeknél.

Orvosa fogja meghatározni, hogy hogyan szedje a SINGULAIR-t Ön vagy gyermeke, az asztma vagy allergia tünetei és súlyossága alapján.

Mi az asztma?

Az asztma egy krónikus betegség.

Az asztma jellemzői közé tartozik:

- a beszűkült légutak miatti légzési nehézség. A légutak szűkülete a körülményektől függően romlik vagy javul.
- A légutak érzékenyen reagálhatnak sok dologra, pl. a cigarettafüstre, virágporra, hideg levegőre vagy fizikai megerőltetésre.
- duzzanat (gyulladás) a légutak felületén.

Az asztma tünetei közé tartozik: köhögés, zihálás és mellkasi szorítás.

2. TUDNIVALÓK A SINGULAIR SZEDÉSE ELŐTT

Számoljon be orvosának minden olyan orvosi problémáról vagy túlérzékenységről, mely Ön vagy gyermeke esetében fennáll vagy fennállt.

Ne alkalmazza a SINGULAIR-t, ha gyermeke

- allergiás (túlérzékeny) a motelukasztra vagy a SINGULAIR egyéb összetevőjére. (lásd 6. További információk).

A SINGULAIR fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Amennyiben gyermeke asztmája vagy légzése rosszabbodik, azonnal orvoshoz kell fordulni.
- A SINGULAIR nem alkalmas a heveny asztmás rohamok kezelésére. Roham esetén kövesse orvosa erre az esetre vonatkozóan adott utasításait. Mindig tartsa magánál gyermeke asztmás rohama esetén alkalmazandó inhalációs gyógyszerét.
- Fontos, hogy gyermeke az összes, orvosa által felírt asztmaellenes készítményt szedje. Nem szabad a SINGULAIR-rel helyettesíteni az orvos által felírt többi asztmaellenes készítményt.
- Ha gyermeke asztmaellenes készítményt szed és a következő tünetek közül egyszerre többet tapasztal, forduljon orvoshoz: influenza-szerű megbetegedés, végtagzsibbadás, tüdővel kapcsolatos tünetek súlyosbodása és/vagy kiütések.
- Gyermeke ne szedjen acetilszalícilsavat (aszpirint) vagy más gyulladáscsökkentő szereket (más néven nem-szteroid gyulladáscsökkentők, NSAID), ha azok súlyosbítják az asztmáját.

Egyéb gyógyszerek szedése

A SINGULAIR hatását más gyógyszerek befolyásolhatják, illetve a SINGULAIR befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Mielőtt gyermeke elkezdené szedni a SINGULAIR-t, tájékoztassa orvosát arról, ha az alábbi készítményeket szedi:

- fenobarbitál (az epilepszia kezelésére használatos)
- fenitoin (az epilepszia kezelésére használatos)
- rifampicin (a tuberkulózis és más fertőzések kezelésére használatos)

A SINGULAIR egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A SINGULAIR granulátumot az étkezés idejétől függetlenül be lehet venni.

Terhesség és szoptatás

Ez a rész nem alkalmazható a SINGULAIR 4 mg-os granulátumra, mivel az 6 hónap és 5 év közötti gyermekek számára javallt, mindazonáltal az alábbi információ vonatkozik a hatóanyagra, a montelukasztra.

Terhesség

Azok a nők, akik terhesek vagy teherbe kívánnak esni, forduljanak orvosukhoz a SINGULAIR szedése előtt. Orvosa fogja eldönteni, hogy szedheti-e a SINGULAIR-t ebben az időszakban.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a SINGULAIR hatóanyaga megjelenik-e az anyatejben. Ha szoptat vagy szoptatni szándékozik, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt a SINGULAIR-t elkezdi szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a rész nem alkalmazható a SINGULAIR 4 mg-os granulátumra, mivel az 2-5 éves gyermekek számára javallt, mindazonáltal az alábbi információ vonatkozik a hatóanyagra, a montelukasztra.

Nem várható, hogy a SINGULAIR a gépjárművezetési vagy a gépkezelési képességeket befolyásolná. Azonban a gyógyszerre adott egyéni reakciók eltérhetnek. Néhány nagyon ritkán jelentett mellékhatás (pl. szédülés vagy álmosság) befolyásolhatja néhány beteg gépjárművezetéshez vagy gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeit.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A SINGULAIR-T?

- Ezt a gyógyszert felnőtt felügyelete alatt kell a gyermeknek adni. A SINGULAIR-t gyermekének minden este be kell vennie.
- A SINGULAIR-t gyermekének akkor is be kell vennie, amikor nincsenek tünetei vagy akut asztmás rohama van.
- Mindig úgy adja a SINGULAIR-t gyermekének, ahogy azt az orvosa előírta. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke orvosát vagy gyógyszerészét.
- Szájon át alkalmazandó.

6 hónap és 5 év közötti gyermekek adagja:

Napi egy tasak 4 mg-os granulátum szájon át minden este.

Ha gyermeke SINGULAIR-t szed, bizonyosodjon meg róla, hogy nem szed más montelukasztot tartalmazó készítményt.

6 hónap és 2 év közötti gyermekeknek elérhető a SINGULAIR 4 mg-os granulátum.

2-5 éves gyermekek részére elérhető a SINGULAIR 4 mg-os rágótabletta és a 4 mg-os granulátum.

A SINGULAIR 4 mg-os granulátum nem ajánlott 6 hónapos kor alatt.

Hogyan adjam be gyermekemnek a SINGULAIR granulátumot?

- Ne bontsa ki a tasakot, amíg nem használja fel.

- A SINGULAIR granulátum adható:
 - egyenesen a szájba;
 - VAGY összekeverve egy kanálnyi hideg vagy szobahőmérsékletű puha étellel (pl. almaszósz, fagylalt, répa és rizs).
- Keverje össze a SINGULAIR granulátum teljes tartalmát egy egy kanálnyi hideg vagy szobahőmérsékletű puha étellel, ügyelve arra, hogy a teljes adagot elkeverje.
- Győződjön meg róla, hogy a gyermek a teljes kanálnyi granulátumot/ételkeveréket azonnal (15 percen belül) megkapja. FONTOS: Soha ne tárolja a granulátumot/ételkeveréket későbbi felhasználás céljából.
- A SINGULAIR granulátumot nem folyadékban történő feloldásra szánták. Azonban gyermeke ihat folyadékot miután lenyelte a SINGULAIR granulátumot.
- A SINGULAIR granulátumot be lehet venni az étkezés idejétől függetlenül.

Ha gyermeke az előírtnál több SINGULAIR-t vett be:

Azonnal orvoshoz kell fordulni.

A legtöbb túladagolási esetben nem jelentettek mellékhatásokat. Túladagolás esetén felnőtteknél és gyermekeknél a leggyakrabban jelentett tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, álmoság, szomjúság, fejfájás, hányás és hiperaktivitás.

Ha elfelejtette gyermekének beadni a SINGULAIR-t:

Próbálja meg a SINGULAIR-t előírás szerint adni. Amennyiben azonban gyermeke kifelejtett egy adagot, folytassa az adagolást a szokásos napi egy tasakkal.

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a SINGULAIR szedését:

A SINGULAIR csak abban az esetben hatásos az asztma ellen, ha gyermeke folyamatosan szedi. Lényeges, hogy a SINGULAIR-t folyamatosan kell szedni mindaddig, amíg azt az orvos előírja, hogy gyermeke asztmája egyensúlyban maradjon.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a SINGULAIR is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A SINGULAIR 4 mg-os granulátummal végzett klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban (100 betegből több mint 1, de 10 betegből kevesebb mint 1 tapasztalta) jelentett, a Singulair-rel összefüggőnek tartott mellékhatások a következők voltak:

- hasmenés
- hiperaktivitás
- asztma
- hámló és viszkető bőr
- kiütés

Ezen felül a SINGULAIR 10 mg-os filmtablettákkal és a SINGULAIR 5 mg-os és 4 mg-os rágótablettákkal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások a következők voltak:

- hasi fájdalom
- fejfájás
- szomjúság

Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék voltak, és nagyobb gyakorisággal jelentkeztek a SINGULAIR, mint a placebo (hatóanyagot nem tartalmazó tabletta) szedése esetén.

Ezen felül, mióta a gyógyszer forgalomba került, az alábbiakat jelentették:

- allergiás reakciók, beleértve a kiütéseket, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatát, ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, bőrkiütés és viszketés
- fáradtság, nyugtalanság, izgatottság (beleértve az agresszív viselkedést), ingerlékenység, remegés, depresszió, öngyilkos gondolatok és viselkedés (nagyon ritka esetben), szédülés, álmoság, hallucinációk, rendellenes álmok, beleértve a rémálmokat és alvászavarokat, zsibbadás, görcsök
- rossz közérzet, ízületi vagy izomfájdalmak, izomgörcsök, szájszárazság, hányinger, hányás, emésztési zavar, hasmenés, hepatitisz
- fokozott vérzési hajlam, véraláfutások, érzékeny vörös csomók a bőr alatt leggyakrabban a lábszáron (erythema nodosum), szívdobogás-érzés
- duzzadás

A montelukasztal kezelt asztmás betegek között nagyon ritkán jelentkezett egy tünetegyüttes, amely a következőket foglalta magába: influenza-szerű tünetek, végtagzsibbadás, a tüdővel kapcsolatos tünetek súlyosbodása és/vagy kiütések (Churg-Strauss szindróma). Ha gyermekénél egy vagy több jelentkezik ezek közül a tünetek közül, azonnal tájékoztassa orvosát.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük értesítse gyermeke orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A SINGULAIR-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A tasakon feltüntetett hat számjegyből álló lejárat idő után ne alkalmazza a SINGULAIR-t. Az első két szám a hónapot jelöli; az utolsó négy szám az évet jelöli. A lejárat idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.
- A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SINGULAIR

- A készítmény hatóanyaga a montelukaszt. Tasakonként 4 mg montelukasztnak megfelelő montelukaszt-nátriumot tartalmaz.
- A segédanyagok: Mannit, hidroxipropil-cellulóz (E 463) és magnézium-sztearát.

Milyen a SINGULAIR készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A 4 mg-os SINGULAIR granulátum fehér granulátum.

7, 20, 28 és 30 tasakot tartalmazó doboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó
{A tagállam tölti ki}

Felvilágosítást nyújt
{A tagállam tölti ki}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Bulgária, Ciprus, Észtország, Finnország, Németország, Görögország, Izland, Írország, Olaszország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Norvégia, Portugália, Románia, Szlovénia, Spanyolország, Svédország, Egyesült Királyság:

SINGULAIR

Olaszország

MONTEGEN

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {NN.HH.ÉÉÉÉ.}

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

SINGULAIR 4 mg rágótabletta montelukaszt

Mielőtt gyermeke elkezdene szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- E gyógyszert az orvos gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Ön gyermekének tüneteihez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tüneteket észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a SINGULAIR és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a SINGULAIR szedése előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a SINGULAIR-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a SINGULAIR-t tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A SINGULAIR ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A SINGULAIR egy leukotriénreceptor-antagonista, amely a leukotriéneknek nevezett anyagok hatását gátolja.

A leukotriének a tüdő légútjainak beszűkülését és duzzanatát okozzák. A leukotriének gátlásával a SINGULAIR javítja az asztma tüneteit és segít az asztmás rohamok kialakulásának kontrollálásában.

Az orvos gyermeke asztmájának kezelésére és az asztma nappali és éjszakai tüneteinek kialakulásának megelőzésére írta fel a SINGULAIR-t.

- A SINGULAIR-t olyan 2-5 éves korú betegek kezelésére használják, akiknek gyógyszere nem nyújt kielégítő hatást, ezért kombinációs kezelésre van szükségük.
- A SINGULAIR használható az inhalációs kortikoszteroidok alternatív kezelésekként azoknál a 2-5 éves betegeknél, akik a közelmúltban nem szedtek szájon át alkalmazott kortikoszteroidokat az asztmájuk kezelésére és nem mutatkoztak képesnek az inhalációs kortikoszteroidok használatára.
- A SINGULAIR a testmozgás okozta légúti szűkületet is megakadályozza a 2 éves vagy annál idősebb betegeknél.

Orvosa fogja meghatározni, hogy hogyan szedje a SINGULAIR-t Ön vagy gyermeke, az asztma vagy allergia tünetei és súlyossága alapján.

Mi az asztma?

Az asztma egy krónikus betegség.

Az asztma jellemzői közé tartozik:

- a beszűkült légutak miatti légzési nehézség. A légutak szűkülete a körülményektől függően romlik vagy javul.
- A légutak érzékenyen reagálhatnak sok dologra, pl. a cigarettafüstre, virágporra, hideg levegőre vagy fizikai megerőltetésre.
- duzzanat (gyulladás) a légutak felületén.

Az asztma tünetei közé tartozik: köhögés, zihálás és mellkasi szorítás.

2. TUDNIVALÓK A SINGULAIR SZEDÉSE ELŐTT

Számoljon be orvosának minden olyan orvosi problémáról vagy túlérzékenységről, mely Ön vagy gyermeke esetében fennáll vagy fennállt.

Ne alkalmazza a SINGULAIR-t, ha gyermeke

- allergiás (túlérzékeny) a motelukasztra vagy a SINGULAIR egyéb összetevőjére. (lásd 6. További információk).

A SINGULAIR fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

- Amennyiben gyermeke asztmája vagy légzése rosszabbodik, azonnal orvoshoz kell fordulni.
- A SINGULAIR nem alkalmas a heveny asztmás rohamok kezelésére. Roham esetén kövesse orvosa erre az esetre vonatkozóan adott utasításait. Mindig tartsa magánál gyermeke asztmás rohama esetén alkalmazandó inhalációs gyógyszerét.
- Fontos, hogy gyermeke az összes, orvosa által felírt asztmaellenes készítményt szedje. Nem szabad a SINGULAIR-rel helyettesíteni az orvos által felírt többi asztmaellenes készítményt.
- Ha gyermeke asztmaellenes készítményt szed és a következő tünetek közül egyszerre többet tapasztal, forduljon orvoshoz: influenza-szerű megbetegedés, végtagzsibbadás, tüdővel kapcsolatos tünetek súlyosbodása és/vagy kiütések.
- Gyermeke ne szedjen acetilszalicilsavat (aszpirint) vagy más gyulladáscsökkentő szereket (más néven nem-szteroid gyulladáscsökkentők, NSAID), ha azok súlyosbítják az asztmáját.

Egyéb gyógyszerek szedése

A SINGULAIR hatását más gyógyszerek befolyásolhatják, illetve a SINGULAIR befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke által jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszerekről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Mielőtt gyermeke elkezdené szedni a SINGULAIR-t, tájékoztassa orvosát arról, ha az alábbi készítményeket szedi:

- fenobarbitál (az epilepszia kezelésére használatos)
- fenitoin (az epilepszia kezelésére használatos)
- rifampicin (a tuberkulózis és más fertőzések kezelésére használatos)

A SINGULAIR egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

A SINGULAIR 4 mg-os rágótablettát nem szabad közvetlenül étellel együtt bevenni: a tablettát legalább étkezés előtt egy órával vagy étkezés után két órával kell bevenni.

Terhesség és szoptatás

Ez a rész nem alkalmazható a SINGULAIR 4 mg-os rágótablettára, mivel az 2-5 éves gyermekek számára javallt, mindazonáltal az alábbi információ vonatkozik a hatóanyagra, a montelukasztra.

Terhesség

Azok a nők, akik terhesek vagy teherbe kívánnak esni, forduljanak orvosukhoz a SINGULAIR szedése előtt. Orvosa fogja eldönteni, hogy szedheti-e a SINGULAIR-t ebben az időszakban.

Szoptatás

Nem ismeretes, hogy a SINGULAIR hatóanyaga megjelenik-e az anyatejben. Ha szoptat vagy szoptatni szándékozik, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt a SINGULAIR-t elkezdi szedni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a rész nem alkalmazható a SINGULAIR 4 mg-os rágótablettára, mivel az 2-5 éves gyermekek számára javallt, mindazonáltal az alábbi információ vonatkozik a hatóanyagra, a montelukasztra.

Nem várható, hogy a SINGULAIR a gépjárművezetési vagy a gépkezelési képességeket befolyásolná. Azonban a gyógyszerre adott egyéni reakciók eltérhetnek. Néhány nagyon ritkán jelentett mellékhatás (pl. a szédülés vagy álmosság) befolyásolhatja néhány beteg gépjárművezetéshez vagy gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeit.

Fontos információk a SINGULAIR egyes összetevőiről

A SINGULAIR 4 mg-os rágótabletta aszpartámot tartalmaz, amely fenilalanin forrás. Ha gyermeke fenilketonuriában szenved, vegye figyelembe, hogy minden 4 mg-os rágótabletta 0,674 mg fenilalanint tartalmaz.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A SINGULAIR-T?

- Ezt a gyógyszert felnőtt felügyelete alatt kell a gyermeknek adni. Azoknak a gyermekeknek a számára, akiknek problémát okoz a rágótabletta elfogyasztása, granulátum formában is elérhető a készítmény.
- Gyermeke naponta egy SINGULAIR tablettát kell bevenni az orvos által elmondottaknak megfelelően.
- A SINGULAIR-t gyermekének akkor is be kell vennie, amikor nincsenek tünetei vagy akut asztmás rohama van.
- Mindig úgy adja a SINGULAIR-t gyermekének, ahogy azt az orvosa előírta. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke orvosát vagy gyógyszerészét.
- Száján át alkalmazandó.

2-5 év közötti gyermekek adagja:

Napi egy 4 mg-os rágótabletta esténként. A SINGULAIR 4 mg-os rágótablettát nem szabad közvetlenül étellel együtt bevenni: a tablettát legalább étkezés előtt egy órával vagy étkezés után két órával kell bevenni.

Ha gyermeke SINGULAIR-t szed, bizonyosodjon meg róla, hogy nem szed más montelukaszt tartalmazó készítményt.

2-5 éves gyermekek részére elérhető a SINGULAIR 4 mg-os rágótabletta és a 4 mg-os granulátum.
6-14 éves gyermekek részére elérhető a SINGULAIR 5 mg-os rágótabletta.
A 4 mg-os rágótabletta 2 éves kor alatt nem ajánlott.

Ha gyermeke az előírtnál több SINGULAIR-t vett be:

Azonnal orvoshoz kell fordulni.

A legtöbb túladagolási esetben nem jelentettek mellékhatásokat. Túladagolás esetén felnőtteknél és gyermekeknél a leggyakrabban jelentett tünetek közé tartozott a hasi fájdalom, álmoság, szomjúság, fejfájás, hányás és hiperaktivitás.

Ha elfelejtette gyermekének beadni a SINGULAIR-t:

Próbálja meg a SINGULAIR-t előírás szerint adni. Amennyiben azonban gyermeke kifelejtett egy adagot, folytassa az adagolást a szokásos napi egy tablettával.

Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

Ha gyermeke idő előtt abbahagyja a SINGULAIR tablettá szedését:

A SINGULAIR csak abban az esetben hatásos az asztma ellen, ha gyermeke folyamatosan szedi.

Lényeges, hogy a SINGULAIR-t folyamatosan kell szedni mindaddig, amíg azt az orvos előírja, hogy gyermeke asztmája egyensúlyban maradjon.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a SINGULAIR is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

A SINGULAIR 4 mg-os tablettával végzett klinikai vizsgálatok során a leggyakrabban (100 betegből több mint 1, de 10 betegből kevesebb mint 1 tapasztalta) jelentett mellékhatások a következők voltak:

- hasi fájdalom
- szomjúság

Ezen felül a SINGULAIR 10 mg-os és a SINGULAIR 5 mg-os tablettákkal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatás a következő volt:

- fejfájás

Ezek a mellékhatások rendszerint enyhék voltak, és nagyobb gyakorisággal jelentkeztek a SINGULAIR, mint a placebo (hatóanyagot nem tartalmazó tablettá) szedése esetén.

Ezen felül a forgalomba hozatalt követően az alábbiakat jelentették:

- allergiás reakciók, beleértve a kiütéseket, az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanatát, ami légzési vagy nyelési nehézséget okozhat, bőrkiütés és viszketés
- fáradtság, nyugtalanság, izgatottság (beleértve az agresszív viselkedést), ingerlékenység, remegés, depresszió, öngyilkos gondolatok és viselkedés (nagyon ritka esetben), szédülés, álmoság, hallucinációk, rendellenes álmok, beleértve a rémálmokat és alvászavarokat, zsibbadás, görcsök
- rossz közérzet, ízületi vagy izomfájdalmak, izomgörcsök, szájszárazság, hányinger, hányás, emésztési zavar, hasmenés, hepatitisz

- fokozott vérzési hajlam, véraláfutások, érzékeny vörös csomók a bőr alatt leggyakrabban a lábszáron (erythema nodosum), szívdobogás-érzés
- duzzadás

A montelukasztal kezelt asztmás betegek között nagyon ritkán jelentkezett egy tünetegyüttes, amely a következőket foglalta magába: influenza-szerű tünetek, végtagzsibbadás, a tüdővel kapcsolatos tünetek súlyosbodása és/vagy kiütések (Churg-Strauss szindróma). Ha gyermekénél egy vagy több jelentkezik ezek közül a tünetek közül, azonnal tájékoztassa orvosát.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a beteg tájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük értesítse gyermeke orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A SINGULAIR-T TÁROLNI?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A csomagoláson feltüntetett hat számjegyből álló lejárat idő után ne alkalmazza a SINGULAIR-t. Az első két szám a hónapot jelöli; az utolsó négy szám az évet jelöli. A lejárat idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Az eredeti csomagolásban, fénytől és nedvességtől védve tárolandó.
- A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a SINGULAIR

- A készítmény hatóanyaga a montelukaszt. Rágótablettánként 4 mg montelukasznak megfelelő montelukaszt-nátriumot tartalmaz.
- A segédanyagok:

Mannit, mikrokristályos cellulóz, hidroxipropil-cellulóz (E 463), vörös vas-oxid (E 172), kroszkarmellóz-nátrium, cseresznyearoma, aszpartám (E 951) és magnézium-sztearát.

Milyen a SINGULAIR készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A 4 mg-os rágótabletta rózsaszín, ovális alakú, bikonvex, egyik oldalán mélynyomású "MSD 711" másik oldalán "SINGULAIR" jelzéssel ellátott rágótabletta.

Buborékfólia: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 és 200 tablettát tartalmazó csomagolásban. Buborékfólia (adagonként perforált): 49, 50 és 56 tablettát tartalmazó csomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kizserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó
{A tagállam tölti ki}

Felvilágosítást nyújt
{A tagállam tölti ki}

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria, Belgium, Bulgária, Ciprus, Csehország, Dánia, Észtország, Finnország, Németország, Görögország, Magyarország, Izland, Írország, Olaszország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Hollandia, Norvégia, Lengyelország, Portugália, Románia, Szlovénia, Szlovákia, Spanyolország, Svédország, Egyesült Királyság:

SINGULAIR

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {NN.HH.ÉÉÉÉ.}