

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNYCH, MOCY PRODUKTÓW
LECZNICZYCH, DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCY, PODMIOTY
ODPOWIEDZIALNE POSIADAJĄCE POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wiedeń Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Belgia	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruksela Belgia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Bułgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bułgaria	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Bułgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bułgaria	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Cypr	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Cypr	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Republika Czeska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Dania	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulat	Podanie doustne	
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair 4mg	4mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Finlandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holandia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Niemcy	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Niemcy	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Niemcy	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Grecja	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecja	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Grecja	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecja	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Węgry	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Węgry	Singulair	4mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Islandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Wielka Brytania	Singulair Paediatric	4mg	Granulat	Podanie doustne	
Irlandia	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Wielka Brytania	Singulair Paediatric	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Włochy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rzym Włochy	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Włochy	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Piza Włochy	MONTEGEN	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Włochy	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rzym Włochy	SINGULAIR	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Włochy	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Piza Włochy	MONTEGEN	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	
Łotwa	SIA « Merck Sharp & Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Ryga Łotwa	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Łotwa	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Ryga Łotwa	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Litwa	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Wilno Litwa	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Litwa	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Wilno Litwa	SINGULAIR	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruksela Belgia	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruksela Belgia	SINGULAIR	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Wielka Brytania	Singulair Paediatric 4mg Granulat	4mg	Granulat	Podanie doustne	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Wielka Brytania	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Holandia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holandia	Singulair Kleuter	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Norwegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Polska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Polska	SINGULAIR 4	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalia	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Portugalia	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - EdificioVasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalia	Singulair Infantil	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Rumunia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukareszt Rumunia	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Rumunia	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukareszt Rumunia	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Słowenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Słowenia	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Słowenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Słowenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Republika Słowacka	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holandia	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Hiszpania	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madryt Hiszpania	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulat	Podanie doustne	

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>	<u>Zawartość (stężenie)</u>
Hiszpania	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madryt Hiszpania	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Tabletki o rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Granulat	Podanie doustne	
Szwecja	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holandia	Singulair	4 mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Podanie doustne	
Wielka Brytania	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Wielka Brytania	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Tabletki do rozgryzania i żucia	Podanie doustne	4 mg

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU SINGULAIR POD RÓŻNYMI NAZWAMI (ZOB. ANEKS I)

Niniejsza procedura arbitrażowa miała na celu harmonizację informacji o produkcie Singulair w dawce 4 mg w postaci tabletek do żucia oraz granulek do stosowania doustnego z uwzględnieniem wskazań do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz od 6 miesięcy do 2 lat, zatwierdzonych w ramach procedur wzajemnego uznania (MRP) z udziałem Finlandii jako referencyjnego państwa członkowskiego. Jednocześnie w ramach procedury arbitrażowej zaktualizowany moduł 3 podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu został przekształcony w format CTD.

Substancją czynną produktu Singulair jest montelukast sodu. Jest to lek z grupy antagonistów receptora leukotrienowego-1. Montelukast sodu stosowany jest w leczeniu uzupełniającym (jednocześnie z kortykosteroidami wziewnymi) oraz profilaktycznie w prewencji skurczu oskrzeli wywołanego przez wysiłek fizyczny.

Preparaty przeznaczone do stosowania u dzieci – tabletki do żucia 4 mg i granulat doustny 4 mg – dostępne są na rynku odpowiednio od roku 2000 i 2002. Od roku 2002 wskazania MRP obejmują również stosowanie preparatów przeznaczonych dla dzieci w dawce 4 mg w monoterapii łagodnej postaci astmy w sytuacjach wyjątkowych, tj. kiedy nie można zastosować kortykosteroidów wziewnych.

Od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury wzajemnego uznania w 2000 roku Singulair 4 mg w postaci tabletek do żucia dostępny jest we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (oraz w Islandii i Norwegii) z wyjątkiem Francji. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Singulair 4 mg w postaci granulatu doustnego wydano w ramach procedury wzajemnego uznania w roku 2002 w 16 państwach członkowskich (z wyjątkiem AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL i SK). Także Islandia i Norwegia przyznały pozwolenie na dopuszczenie tego preparatu do obrotu.

Jakość

Podmiot odpowiedzialny dostarczył zharmonizowane moduły 3 w formacie CDT dla preparatu Singulair 4 mg w postaci granulatu oraz w postaci tabletek do żucia. Ponadto podmiot odpowiedzialny przedłożył wniosek w sprawie zharmonizowanych wersji tych punktów charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) oraz ulotki dla pacjenta, które dotyczą aspektów chemiczno-farmaceutycznych.

Harmonizacja ChPL

Podmiot odpowiedzialny wybrał punkty cechujące się znaczną rozbieżnością i stanowiące przedmiot harmonizacji w ramach procedury arbitrażowej. Wszystkie pozostałe punkty ChPL zostaną zharmonizowane w sposób zatwierdzony w ramach procedury wzajemnego uznania.

Przedstawiono następujące punkty ChPL podlegające harmonizacji: 4.1 Wskazania do stosowania, 4.2 Dawkowanie i sposób podawania, 4.3 Przeciwwskazania, 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania, 4.8 Działania niepożądane oraz 6.5 Okres trwałości.

Zaproponowane przez podmiot odpowiedzialny ChPL to wersje zatwierdzone w ramach procedury wzajemnego uznania w „starych” państwach członkowskich oraz na Cyprze i w Islandii. Wskazania przedstawione w tych wersjach ChPL są najbardziej restrykcyjne spośród wskazań zatwierdzonych w państwach członkowskich UE i zostały przyjęte w największej liczbie krajów.

Ponadto w dniu 10 września 2007 r. ukończono ostatnią procedurę wprowadzania zmian, a zatwierdzone wówczas wersje ChPL są zgodne z wnioskami podmiotu odpowiedzialnego, przedłożonymi w niniejszej procedurze arbitrażowej.

Skuteczność kliniczna: leczenie pomocnicze

Singulair jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków z grupy β -agonistów są niezadowalające.

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny dostarczył pomocniczą dokumentację dotyczącą tego wskazania do stosowania preparatu Singulair 4 mg w postaci granulatu doustnego u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat, opartą na danych farmakokinetycznych PN 136/138, pomocniczych danych o bezpieczeństwie PN 176 oraz ekstrapolacji skuteczności wykazanej u starszych dzieci (2-5 lat, 6-14 lat) na tę grupę wiekową, zgodnie z wytycznymi ICH E11. Przedstawiono kolejne raporty dotyczące skuteczności obydwu preparatów w dawce 4 mg – granulatu doustnego i tabletek do żucia – i pochodzące z dwóch badań klinicznych (P176 i P072-02; badania z podwójnie ślepą próbą, randomizacją i grupą kontrolną placebo przeprowadzone na grupach równoległych). Wykazano poprawę parametrów astmy po leczeniu montelukastem w porównaniu z placebo. Wpływ montelukastu na astmę był niewielki, ale niezmienny w zakresie wszystkich parametrów i zgodny z wynikami uzyskanymi w badaniach przeprowadzonych z udziałem osób dorosłych i starszych dzieci.

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny odniósł się także do pierwotnego wniosku dotyczącego preparatu w dawce 10 mg w postaci tabletek powlekanych i w dawce 5 mg w postaci tabletek do żucia, w którym przedstawiono wyniki dwóch badań klinicznych z grupą kontrolną placebo przeprowadzonych z udziałem ponad 1600 dorosłych pacjentów z astmą łagodną lub o umiarkowanym nasileniu. Wykazano, że montelukast (w dawce 10 mg raz na dobę przed snem) powoduje poprawę funkcji oddechowej, złagodzenie objawów astmy i ograniczenie użycia beta-agonistów, a także poprawę jakości życia w porównaniu z placebo. W trzech badaniach z grupą kontrolną leczoną aktywnie, w których uczestniczyło blisko 1000 dorosłych pacjentów z astmą łagodną lub o umiarkowanym nasileniu, wykazano, że wpływ stosowania montelukastu (w dawce 10 mg raz na dobę) był korzystniejszy niż w przypadku placebo, ale słabszy niż wpływ wziewnego dipropionianu beklometazonu (400 μ g/dobę).

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny nawiązał także do pierwotnego wniosku dotyczącego preparatu w dawce 5 mg w postaci tabletek do żucia, w którym przedstawiono wyniki badania przeprowadzonego z udziałem 336 dzieci (w wieku od 6 do 14 lat). Wykazano, że montelukast (w dawce 5 mg raz na dobę) ma silniejsze działanie przeciwastmatyczne niż placebo. Brak jest jednak danych o badaniach dotyczących porównania montelukastu z lekami aktywnymi u dzieci.

Biorąc pod uwagę fakt, że danych dotyczących skuteczności leczenia u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat nie uznaje się za bardzo solidne, CHMP zwrócił się do wnioskodawcy/podmiotu odpowiedzialnego o podanie w punkcie 4.2 bardziej szczegółowych instrukcji dotyczących odpowiedniego monitorowania i oceny efektu terapeutycznego. W punkcie 4.2 ChPL preparatu Singulair 4 mg w postaci granulatu doustnego przyjęto ostatecznie następujące zmiany:

Ilość danych uzyskanych w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat, cierpiących na przewlekłą astmę, jest ograniczona. Stan pacjenta należy ocenić pod względem odpowiedzi na leczenie montelukastem po upływie 2 do 4 tygodni. W przypadku stwierdzenia braku odpowiedzi leczenie należy przerwać.

Następnie wprowadzono zmiany w punkcie 4.4 ChPL preparatu Singulair 4 mg w postaci granulatu doustnego, uwzględniając następujące sformułowanie:

Rozpoznanie astmy przewlekłej u bardzo małych dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 2 lat) powinien ustalić lekarz pediatra lub pulmonolog.

Po uważnym rozpatrzeniu sprawy CHMP uznał, że dane kliniczne przemawiające za stosowaniem produktu w leczeniu pomocniczym u bardzo małych dzieci są wystarczające do wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, biorąc pod uwagę fakt, iż preparat ten został dopuszczony do obrotu z przeznaczeniem do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat w około 52 krajach, w tym w 17 spośród 27 państw członkowskich Unii Europejskiej (UE) (pierwsze pozwolenie wydano

w 2002 r.) oraz w Islandii i Norwegii. Podczas głosowania, które odbyło się po ustnych wyjaśnieniach wnioskodawcy/podmiotu odpowiedzialnego, większość członków CHMP (26 + 2 głosy za i 3 głosy przeciw) opowiedziało się za przyjęciem wskazania zaproponowanego przez wnioskodawcę/podmiot odpowiedzialny, z uwzględnieniem zastosowania w leczeniu bardzo małych dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 2 lat) z ustalonym rozpoznaniem astmy przewlekłej.

Z tego względu CHMP wyraził zgodę na zatwierdzenie poniższej propozycji wskazania do stosowania tabletek do żucia 4 mg:

„SINGULAIR jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków z grupy β -agonistów są niezadowalające”.

CHMP wyraził zgodę na zatwierdzenie poniższej propozycji wskazania do stosowania granulatu doustnego 4 mg:

„SINGULAIR jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków z grupy β -agonistów są niezadowalające”.

Skuteczność kliniczna: Monoterapia astmy

Singulair może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów (granulat, tabletki do żucia 4 mg: w wieku od 2 do 5 lat) z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych.

Przedstawiono wyniki dwóch długotrwałych badań przemawiające za wskazaniem do stosowania produktu w monoterapii. Były to badania z podwójnie ślepą próbą i randomizacją, przeprowadzone na grupach równoległych. Badanie P910 (czas leczenia: 52 tygodnie) przeprowadzono z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, a badanie P907 z udziałem dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Wyniki badania P910 wskazują, że dzięki zastosowaniu montelukastu u dzieci z łagodną astmą przewlekłą można uzyskać tak samo dobry stosunek korzyści do ryzyka, jak w przypadku leczenia flutikazonem w postaci wziewnej. Efekt terapeutyczny montelukastu był słabszy niż flutikazonu, ale różnica jest tak niewielka, iż można ją uznać za klinicznie nieistotną. Ponadto rekompensuje ją ściślejsze stosowanie się pacjentów do zaleceń ze względu na sposób podawania – preparat montelukastu stosowany jest doustnie raz na dobę w porównaniu z flutikazonem przyjmowanym w postaci inhalacji dwa razy na dobę. Brak wpływu na tempo wzrostu również przemawia na korzyść montelukastu. W badaniu P907 wykazano lepszą skuteczność w porównaniu z placebo.

Biorąc pod uwagę brak danych dotyczących skuteczności dla wskazania do stosowania u pacjentów, którzy nie ukończyli 2 roku życia, CHMP skonsultował się z Komitetem Pediatrycznym w sprawie ekstrapolacji danych z badań przeprowadzonych z udziałem starszych dzieci w celu oceny bezpieczeństwa/skuteczności montelukastu u bardzo małych dzieci. Opierając swoją decyzję na podręczniku pediatrii GINA z 2006 r. oraz wypowiedzi eksperta, Komitet Pediatryczny stwierdził, że ze względu na brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z astmą w wieku od 6 miesięcy do 2 lat, dane farmakokinetyczne uzyskane od pacjentów z rozpoznaną astmą w wieku od 2 do 5 lat nie mogą być ekstrapolowane na dzieci młodsze (6 miesięcy - 2 lata) z takimi samymi objawami. Świst krtańowy obserwowany u młodszych dzieci można przypisać wielu rozpoznaniom (infekcja wirusowa, zapalenie oskrzelików RSV lub wczesne objawy klasycznej astmy). Dlatego Komitet Pediatryczny stwierdził konieczność przeprowadzenia badań w celu dokładnego określenia populacji pacjentów, którzy powinni przyjmować montelukast sodu w leczeniu łagodnej astmy przewlekłej.

Wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny stara się jednak wyłącznie o utrzymanie wskazania do stosowania montelukastu w monoterapii u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o nasileniu

łagodnym lub umiarkowanym. Z tego względu CHMP wyraził zgodę na zatwierdzenie poniższej propozycji wskazania do stosowania tabletek do żucia i granulatu doustnego 4 mg:

„Singular może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych.”

Skuteczność kliniczna: Astma indukowana wysiłkiem fizycznym

Singular jest też stosowany w profilaktyce astmy, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

W badaniach z randomizacją i podwójnie ślepą próbą wykazano także, że montelukast działa przeciwastmatycznie u dorosłych pacjentów z astmą indukowaną wysiłkiem fizycznym. Efekt terapeutyczny obserwowany był w okresie 12 tygodni leczenia. Nie stwierdzono różnic związanych z płcią czy rasą. W niewielkim badaniu przeprowadzonym z udziałem 27 dzieci wykazano również, iż wydaje się, że montelukast zapobiega wystąpieniu u dzieci skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem fizycznym. To wskazanie do stosowania u młodszych dzieci oparte jest głównie na powyższych danych z uwzględnieniem farmakokinetyki montelukastu (szybkie tempo wchłaniania) oraz danych wskazujących na szybki początek działania u osób dorosłych.

Zważywszy że trudno jest ocenić ograniczenie aktywności z powodu astmy u bardzo małych dzieci (w wieku < 2 lat), wnioskodawca/podmiot odpowiedzialny wprowadził zmiany w postaci stwierdzenia, że to wskazanie do stosowania odnosi się wyłącznie do dzieci w wieku co najmniej 2 lat. W związku z powyższym ostateczna zmieniona wersja tekstu wskazania do stosowania tabletek do żucia i granulatu doustnego 4 mg brzmi następująco:

„Singular wskazany jest również w profilaktyce astmy u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.”

Ponadto CHMP zwrócił się do wnioskodawcy/podmiotu odpowiedzialnego o podanie w punkcie 4.2 bardziej szczegółowych instrukcji dotyczących odpowiedniego monitorowania i oceny efektu terapeutycznego. W punkcie 4.2 przyjęto zatem następujące sformułowanie dotyczące stosowania tabletek do żucia i granulatu doustnego 4 mg:

„SINGULAIR w profilaktyce astmy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może stanowić dominujący objaw przewlekłej astmy, wymagający zastosowania kortykosteroidów wziewnych. Po 2-4 tygodniach leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjenta. W przypadku nieuzyskania zadowalającej odpowiedzi należy rozważyć zastosowanie dodatkowych metod leczenia lub zmianę leczenia.”

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIA OPAKOWAŃ I ULOTKI DLA PACJENTA

Zważywszy, że

- zakres arbitrażu obejmował harmonizację charakterystyk produktów leczniczych, oznakowania opakowań, ulotki dla pacjenta i modułu 3,

- charakterystyki produktów leczniczych, oznakowanie opakowań, ulotka dla pacjenta i moduł 3 proponowane przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu

zostały poddane ocenie na podstawie przedłożonej dokumentacji i dyskusji naukowej prowadzonej wewnątrz Komitetu,

- CHMP ustalił, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Singulair w postaci granulek 4 mg (wcześniej znanego jako granulki do stosowania doustnego) z przeznaczeniem do stosowania u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat może zostać zharmonizowane w odniesieniu do następujących wskazań:

- SINGULAIR jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków z grupy β -agonistów są niezadowalające.
- SINGULAIR może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).
- SINGULAIR wskazany jest również w profilaktyce astmy u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

- CHMP ustalił, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Singulair w postaci tabletek do żucia 4 mg z przeznaczeniem do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat może zostać zharmonizowane w odniesieniu z następujących wskazań:

- SINGULAIR jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków z grupy β -agonistów są niezadowalające.
- SINGULAIR może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).
- SINGULAIR wskazany jest również w profilaktyce astmy u dzieci w wieku co najmniej 2 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

CHMP zalecił wprowadzenie zmiany do pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta zostały przedstawione w aneksie III dla preparatu Singulair pod różnymi nazwami (zob. aneks I).

ANEKS III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINGULAIR 4 mg granulat

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka granulatu zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat.

Biały granulat.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SINGULAIR wskazany jest w pomocniczo leczeniu astmy, u tych pacjentów w wieku 6 miesięcy do 5 lat z astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia astmy wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi krótko działającymi lekami β -adrenomimetycznymi są niezadowalające.

SINGULAIR może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

SINGULAIR jest też stosowany w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku od 2 lat i u starszych, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Dawka dla dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat to jedna saszetka granulatu 4 mg na dobę, podawana wieczorem. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku w tej grupie wiekowej. Dane pochodzące z badań klinicznych o skuteczności preparatu u dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat z astmą przewlekłą są ograniczone. Po 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem należy przeprowadzić ocenę pacjentów. Należy przerwać leczenie w przypadku zaobserwowania braku odpowiedzi. SINGULAIR 4 mg granulat nie jest wskazany u dzieci poniżej 6. miesiąca życia.

Stosowanie preparatu SINGULAIR w postaci granulatu:

SINGULAIR w postaci granulatu można podawać bezpośrednio doustnie lub po wymieszaniu z łyżką miękkiego pokarmu (np. musu jabłkowego, lodów, marchewki z ryżem) zimnego lub o temperaturze pokojowej. Saszetkę należy otworzyć bezpośrednio przed użyciem. Po otwarciu saszetki należy niezwłocznie podać dziecku całą dawkę preparatu SINGULAIR w postaci granulatu (w ciągu 15 minut). Po wymieszaniu granulatu z pokarmem nie można leku przechowywać. SINGULAIR granulat nie jest przeznaczony do podawania w postaci rozpuszczonej w płynie. Można jednak popić granulat płynem. SINGULAIR granulat można podawać niezależnie od pory spożywania posiłków.

Zalecenia ogólne. Wpływ terapeutyczny preparatu SINGULAIR na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że leczenie preparatem SINGULAIR

powinno być kontynuowane zarówno w czasie, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dawka leku jest niezależna od płci.

Stosowanie preparatu SINGULAIR zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie, jeżeli u pacjentów w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem napadów częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem napadów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Stopień opanowania objawów astmy należy okresowo oceniać.

Stosowanie preparatu SINGULAIR w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku 2 do 5 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

U pacjentów w wieku 2 do 5 lat, skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeżeli nie została osiągnięta zadowalająca odpowiedź, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Stosowanie preparatu SINGULAIR w odniesieniu do innych metod leczenia astmy.

Podczas stosowania preparatu SINGULAIR jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej preparatem SINGULAIR (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg wskazane są do stosowania u osób w wieku 15 lat i starszych.

Tabletki do rozgryzania i zucia 5 mg wskazane są do stosowania u dzieci w wieku 6 do 14 lat.

Tabletki do rozgryzania i zucia 4 mg stanowią postać alternatywną przeznaczoną dla dzieci w wieku 2 do 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie astmy przewlekłej u bardzo małych dzieci (w wieku 6 miesięcy do 2 lat) powinno być ustalone przez pediatrę lub pulmonologa.

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku, gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego wziewnego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastrymatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churg-Straussa często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churg-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol w stosunku do noretindronu w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40 %. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża lub laktacja

Stosowanie w ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodów.

Ograniczona ilość danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań preparatu w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem preparatu SINGULAIR a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko były zgłaszane po wprowadzeniu preparatu do obrotu na całym świecie.

Stosowanie w okresie laktacji

SINGULAIR może być stosowany w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

SINGULAIR może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie należy się spodziewać, że montelukast wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku 6 do 14 lat
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku 2 do 5 lat oraz
- granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)	Dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				egzematyczne zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			nadmierne pragnienie	

Podczas długotrwałego stosowania leku w próbach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, z okresem obserwacji do 2 lat w przypadku osób dorosłych oraz do 12 miesięcy w przypadku dzieci w wieku 6 do 14 lat nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa.

Ogółem 502 dzieci w wieku 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez okres co najmniej 3 miesięcy, 338 przez okres 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również w tej grupie wiekowej nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat nie uległ zmianie podczas leczenia trwającego do 3 miesięcy.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: nasiloną skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofilów w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne oraz drżenie), depresja, myśli i zachowanie samobójcze (skłonności samobójcze), w bardzo rzadkich przypadkach.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje/hipoestezje, drgawki.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotranferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny podskórne, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk.

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Churg-Straussa (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci stosujących dawkę tak dużą jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo czy montelukast jest eliminowany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego
kod ATC: R 03 DC 03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz zwiększoną lokalną migrację granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β -agonisty. Montelukast powodował zahamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofiliów w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar tych komórek w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej wraz z poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁; 10,4 % vs 2,7 %, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonistów (odpowiednio o -26,1 % i -4,6 %, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmatycznych zarówno dziennych, jak i nocnych.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas łącznego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43 % i 1,04 %; zmiana zużycia β -agonisty: odpowiednio o -8,70 % i 2,64 %). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12 tygodni obserwacji w tym badaniu, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49 % i 13,3 %; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28 % i -43,89 %). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50 % pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11 % lub więcej względem wartości początkowej w porównaniu z około 42 % pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano jednakową odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71 % i o 4,16 %, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie dawki „doraźnie” podawanych β -agonistów (odpowiednio o -11,7 % i +8,2 %, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD). Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie (-2,8, przy 95% CI (przedziale ufności) od -4,7 do -0,9), lecz utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza.

W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny: FEV₁

zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: -2,2%, przy 95% CI od -3,7 do -0,7.

Odsetek dni, w których pacjenci stosowali betamimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Dla tego parametru średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 2,7%, przy 95% CI od 0,9 do 4,5.

Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio) (95% CI) był istotny i wyniósł: 1,38 od 1,04 do 1,84.

Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 7,3%, przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świsztów, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia β-agonistów i kortykosteroidów stosowanych „doraźnie” w przypadku nasilenia się objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po podaniu pierwszej dawki.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą o łagodnym nasileniu z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na dobę znamienne ($p \leq 0,001$) zmniejszył częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ względem 2,34 EZ), [EZ został zdefiniowany jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β-adrenomimetyku lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

Skuteczność działania montelukastu u dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat oparta jest na ekstrapolacji skuteczności dowiedzionej u pacjentów z astmą w wieku 2 lat i starszych oraz na zbliżonych danych farmakokinetycznych, jak również na założeniu, że przebieg choroby, patofizjologia i działanie produktu leczniczego, w zasadzie w tych populacjach są podobne.

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33 % w porównaniu z 32,40 % w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5 % FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27 % i 26,11 %; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5 % FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych powyżej badaniach działanie oceniano pod koniec okresu dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV_1 odpowiednio o 8,55 % i -1,74 %, względem wartości początkowej; zmniejszenie dawki β -agonistów odpowiednio o -27,78 % i 2,09 %, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64 %. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu preparatu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} osiągane jest w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73 % a standardowy posiłek wpływa na jej zmniejszenie do 63%.

Po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, dzieciom w wieku 2 do 5 lat, C_{max} osiągane jest w ciągu 2 godzin od podania leku. Średnie C_{max} jest o 66 % większe, natomiast C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

4 mg granulatu po podaniu osobom dorosłym na czczo odpowiada tabletkę do rozgryzania i żucia 4 mg. U dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat wartość C_{max} osiągana jest 2 godziny po podaniu 4 mg granulatu. Wartość C_{max} jest blisko 2-krotnie wyższa niż u osób dorosłych, którym podano tabletkę 10 mg. Przyjmowanie granulek jednocześnie z mussem jabłkowym lub standardowym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu nie wpływa w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę montelukastu określoną na podstawie pola pod krzywą (AUC) (odpowiednio 1225,7 względem 1223,1 ng·godz./ml z mussem jabłkowym lub bez i odpowiednio 1191,8 względem 1148,5 ng godz./ml ze standardowym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu lub bez).

Dystrybucja. Montelukast w ponad 99 % wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków promieniotwórczych po 24 godzinach od podania we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

Biotransformacja. Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

W badaniach *in vitro* przy użyciu mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja. Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86 % dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2 % w moczu. Wyniki te w połączeniu z wynikami oceny biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów. Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego

metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (w skali Child-Pugh >9 punktów).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce >17 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka >232 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki do 24 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada dawce >69 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej dla dawki większej >24 razy niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydalany z mlekiem u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m² u myszy i 30 000 mg/m² u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (zakładając masę ciała pacjenta 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka około >200 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pakowany w saszetki z polietylenu/aluminium/poliestru.

Kartoniki zawierają po 7, 20, 28 oraz 30 saszetek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINGULAIR 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza: aspartam (E 951) 1,2 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowa, owalna, dwuwypukła, z wytłoczonym napisem SINGULAIR z jednej strony i MSD 711 z drugiej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

SINGULAIR wskazany jest pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia astmy wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi krótko działającymi lekami β -adrenomimetycznymi są niezadowalające.

SINGULAIR może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

SINGULAIR wskazany jest też w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku od 2 lat i starszych, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Dla dzieci, które mają problemy w zażywaniu tabletki do rozgryzania i żucia, dostępna jest postać - granulat (patrz ChPL SINGULAIR 4 mg granulat). Dawka dla dzieci w wieku 2 do 5 lat to jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg podawana raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, SINGULAIR należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne. SINGULAIR w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest wskazany u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne. Wpływ terapeutyczny preparatu SINGULAIR na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że stosowanie preparatu SINGULAIR powinno być kontynuowane zarówno w czasie, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka jest taka sama niezależnie od płci.

Stosowanie preparatu SINGULAIR zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem napadów częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem napadów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Stopień opanowania objawów astmy należy okresowo oceniać.

Stosowanie preparatu SINGULAIR w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku 2 do 5 lat, u których skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

U pacjentów w wieku 2 do 5 lat, skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeżeli nie została osiągnięta zadowalająca odpowiedź, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Stosowanie preparatu SINGULAIR w odniesieniu do innych metod leczenia astmy.

Podczas stosowania preparatu SINGULAIR jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej preparatem SINGULAIR (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg wskazane są do stosowania u osób w wieku 15 lat i starszych.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg wskazane są do stosowania u dzieci w wieku 6 do 14 lat.

Granulat 4 mg wskazany jest do stosowania u dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku, gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego wziewnego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churg-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze

zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churg-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

SINGULAIR zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. U pacjentów chorych na fenyloketonurię należy wziąć pod uwagę, że każda tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera 0,674 mg fenyloalaniny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża lub laktacja

Stosowanie w ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu.

Ograniczona ilość danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań preparatu w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem preparatu SINGULAIR a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko były zgłaszane po wprowadzeniu preparatu do obrotu na całym świecie.

SINGULAIR może być stosowany w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

Stosowanie w okresie laktacji

SINGULAIR może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie należy się spodziewać, że montelukast wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku 2 do 5 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			nadmierne pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania w próbach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz przez okres do 12 miesięcy u dzieci w wieku 6 do 14 lat nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Ogółem 502 dzieci w wieku 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez okres co najmniej 3 miesięcy, 338 przez okres 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: nasiloną skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofilów w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne, oraz drżenie), depresja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), w bardzo rzadkich przypadkach.

Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, senność, parestezje/hipoestezje, drgawki.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotranferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny podskórne, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki. U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania zespołu Churg-Straussa (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci stosujących dawkę tak dużą jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo czy montelukast jest eliminowany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego

Kod ATC: R 03 DC 03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz zwiększoną lokalną migrację granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β-agonisty. Montelukast powodował hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofilów w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar tych komórek w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej wraz z poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁; 10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonistów (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmatycznych zarówno dziennych, jak i nocnych.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas łącznego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β -agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej w porównaniu z około 42% pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano jednakową odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świstów, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia β -agonistów i kortykosteroidów stosowanych „doraźnie” w przypadku nasilenia się objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po podaniu pierwszej dawki.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą o łagodnym nasileniu z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na dobę znamienne ($p \leq 0,001$) zmniejszył częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ względem 2,34 EZ), [EZ został zdefiniowany jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β -adrenomimetyku lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie dawki „doraźnie” podawanych β -agonistów (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego

zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD). Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła: -2,8 (95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny: FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7. Odsetek dni, w których pacjenci stosowali betamimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Dla tego parametru średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 2,7% przy 95% CI od 0,9 do 4,5.

Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) (95% CI) był istotny i wyniósł: 1,38 przy 95% CI od 1,04 do 1,84.

Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie dawki β -agonistów odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu preparatu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} osiągane jest w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73 % a standardowy posiłek wpływa na jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, C_{max} jest osiągane w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Średnie C_{max} jest o 66% większe, natomiast C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja. Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie leku znakowanego radioaktywnie po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

Biotransformacja. Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja. Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z wynikami oceny biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów. Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (w skali Child-Pugh >9 punktów).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce, po której narażenie ogólnoustrojowe jest >17 razy większe niż po dawce klinicznej stosowanej u ludzi. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca narażenie ogólnoustrojowe >232 razy większe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (powodująca narażenie ogólnoustrojowe >69 razy większe niż narażenie po zastosowaniu dawki klinicznej u ludzi) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej dla dawki większej >24 razy niż zazwyczaj

stosowana dawka kliniczna. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu w postaci soli sodowej myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując masę ciała pacjenta 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około >200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza (E 463)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Kroscarmeloza sodowa
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister poliamid/PVC/aluminium pakowany po:
Opakowania zawierają blistry po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 i 200 tabletek.
Blistry (podzielne na dawki pojedyncze) w opakowaniach: 49, 50 i 56 tabletek.
Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

{MM/RRRR}

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

SINGULAIR 4 mg granulat – Pudełko zewnętrzne

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINGULAIR 4 mg granulat
Montelukast
Dla dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna saszetka granulatu zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat
7 x 1 saszetka
20 x 1 saszetka
28 x 1 saszetka
30 x 1 saszetka

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Singulair 4 mg granulat

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

SNIGULAIR 4 mg granulat - Saszетка

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

SINGULAIR 4 mg granulat
montelukast

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie doustne.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 saszетка

6. INNE

{Nazwa podmiotu odpowiedzialnego}
[Do uzupełnienia na szczetku krajowym]

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**SINGULAIR 4 mg tabletki – Pudelko zewnętrzne****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

SINGULAIR 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia
Montelukast
Dla dzieci w wieku 2 do 5 lat

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletka do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera aspartam (E 951). Dodatkowe informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 tabletek do rozgryzania i żucia.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Singulair 4 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

SINGULAIR 4 mg - Blister

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

SINGULAIR 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia
montelukast

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

SINGULAIR 4 mg granulat montelukast

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest SINGULAIR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SINGULAIR
3. Jak stosować SINGULAIR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać SINGULAIR
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SINGULAIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

SINGULAIR jest antagonistą receptora leukotrienowego, to znaczy blokuje działanie substancji zwanych leukotrienami. Leukotrieny powodują zwężenie i obrzęk dróg oddechowych. Poprzez zablokowanie działania leukotrienów SINGULAIR zmniejsza dolegliwości charakterystyczne dla astmy i pomaga kontrolować napady astmy.

Lekarz zalecił stosowanie leku SINGULAIR w leczeniu astmy u dziecka, w celu zapobiegania występowaniu objawów astmy w ciągu dnia i w nocy.

- SINGULAIR stosowany jest w leczeniu pacjentów w wieku 6 miesięcy do 5 lat, u których wyniki dotychczasowego leczenia są niezadowalające i wymagają stosowania dodatkowych leków.
- SINGULAIR może być także stosowany zamiast wziewnych kortykosteroidów u dzieci w wieku 2 do 5 lat, które ostatnio nie przyjmowały kortykosteroidów doustnie i które nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych.
- SINGULAIR pomaga także zapobiegać skurczom dróg oddechowych wywołanym przez wysiłek fizyczny u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Lekarz określi, jak stosować SINGULAIR w zależności od występujących u dziecka objawów i stopnia nasilenia astmy.

Co to jest astma?

Astma jest to choroba przewlekła.

Astma to:

- trudności z oddychaniem spowodowane zwężeniem dróg oddechowych. Drogi oddechowe ulegają zwężeniu lub rozszerzeniu w odpowiedzi na różne czynniki.
- wrażliwość dróg oddechowych reagujących na wiele czynników, takich jak dym papierosowy, pyłki roślin, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny.

- obrzęk (stan zapalny) błony wyściełającej drogi oddechowej.

Objawy astmy to: kaszel, świszczący oddech i uczucie ucisku w klatce piersiowej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SINGULAIR

Należy poinformować lekarza prowadzącego o wszelkich dolegliwościach i alergiach występujących u dziecka obecnie lub w przeszłości.

Kiedy nie stosować leku SINGULAIR u dziecka

- jeśli stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na montelukast lub którykolwiek z pozostałych składników leku SINGULAIR (patrz punkt 6. INNE INFORMACJE).

Kiedy należy zachować szczególną ostrożność stosując SINGULAIR

- W razie nasilenia się objawów astmy lub wystąpienia duszności u dziecka należy natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego.
- Doustny lek SINGULAIR nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmy. Jeśli taki napad wystąpi, należy zastosować się do zaleceń lekarza. Zawsze należy mieć przy sobie doraźnie stosowany u dziecka wziewny lek przerywający napad astmy.
- Ważne jest, aby podawać dziecku wszystkie leki przeciwko astmie przepisane przez lekarza prowadzącego. SINGULAIR nie może być stosowany zamiast innych leków przeciwko astmie zaleconych przez lekarza prowadzącego.
- Należy pamiętać o tym, że z dzieckiem przyjmującym leki przeciwko astmie należy udać się do lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów, jak choroba przypominająca grypę, uczucie mrowienia lub drętwienie kończyn, nasilenie duszności i (lub) wysypka.
- Dzieci, u których objawy astmy nasilają się po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny), nie mogą przyjmować leków zawierających tę substancję ani innych leków przeciwzapalnych (zwanym także niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, NLPZ).

Stosowanie leku SINGULAIR z innymi lekami

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku SINGULAIR lub SINGULAIR może wpływać na działanie tych leków.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o wszystkich przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio lekach, również innych, które wydawane są bez recepty.

Przed rozpoczęciem stosowania leku SINGULAIR należy poinformować lekarza jeśli dziecko przyjmuje:

- fenobarbital (stosowany w leczeniu padaczki)
- fenytoinę (stosowana w leczeniu padaczki)
- ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń)

Stosowanie leku SINGULAIR z jedzeniem i piciem

SINGULAIR granulat może być przyjmowany niezależnie od pory posiłku; lek należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Ten podpunkt nie odnosi się do leku SINGULAIR granulat 4 mg, ponieważ one są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat, jednakże poniższe informacje są istotne w odniesieniu do substancji czynnej, montelukast.

Stosowanie w ciąży

Kobiety w ciąży lub planujące ciążę powinny skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku SINGULAIR. Lekarz oceni, czy mogą one przyjmować SINGULAIR.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo, czy SINGULAIR przenika do mleka kobiecego. Jeżeli kobieta karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku SINGULAIR.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ten podpunkt nie odnosi się do leku SINGULAIR tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, ponieważ są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku 2 do 5 lat, jednak poniższe informacje są istotne w odniesieniu do substancji czynnej, montelukast.

Nie należy spodziewać się, że SINGULAIR wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak u poszczególnych osób reakcja na lek może być różna. W bardzo rzadkich przypadkach podczas stosowania leku opisywano występowanie działań niepożądanych (takich jak zawroty głowy i senność), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

3. JAK STOSOWAĆ SINGULAIR

- Lek ten należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. SINGULAIR należy podawać dziecku codziennie wieczorem.
- Lek należy przyjmować nawet wówczas, gdy u dziecka nie występują objawy astmy, a także w przypadku ostrego napadu astmy.
- Lek SINGULAIR należy zawsze stosować u dziecka zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Lek należy przyjmować doustnie.

Dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat:

Należy przyjmować doustnie jedną saszetkę leku SINGULAIR 4 mg w postaci granulatu codziennie wieczorem.

Należy upewnić się, że dziecko, które przyjmuje SINGULAIR, nie przyjmuje innych leków, które zawierają w swoim składzie tę samą substancję czynną, montelukast.

Dla dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lat, dostępny jest SINGULAIR 4 mg granulat.

Dla dzieci w wieku 6 do 14 lat, dostępny jest SINGULAIR w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg.

SINGULAIR 4 mg w postaci granulatu nie jest wskazany w wieku poniżej 6 miesięcy.

Jak należy podawać dziecku SINGULAIR w postaci granulatu?

- Otworzyć saszetkę bezpośrednio przed podaniem.
- SINGULAIR w postaci granulatu może być podawany:
 - bezpośrednio doustnie;

- LUB po wymieszaniu z łyżką miękkiego pokarmu (na przykład musu jabłkowego, lodów, marchewki z ryżem) zimnego lub o temperaturze pokojowej.
- Zmieszać całą zawartość granulatu SINGULAIR z łyżką miękkiego pokarmu zimnego lub o temperaturze pokojowej upewniając się, że cała dawka została wymieszana z jedzeniem.
- Po wymieszaniu granulatu z pokarmem należy całą dawkę niezwłocznie (w ciągu 15 minut) podać dziecku. WAŻNE: nie przechowywać mieszanki granulatu z pokarmem w celu podania w późniejszym czasie.
- SINGULAIR granulat nie jest przeznaczony do podawania w postaci rozpuszczonej w płynie. Jednak po połknięciu granulatu można podać dziecku napój.
- SINGULAIR granulat można przyjmować niezależnie od pory spożywania posiłków.

W przypadku zażycia przez dziecko większej niż zalecana dawki leku SINGULAIR

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym dziecko.

W większości przypadków przedawkowania nie zaobserwowano działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania u dzieci i osób dorosłych najczęściej obserwowano ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty oraz wzmożoną pobudliwość ruchową.

Pominięcie zażycia dawki leku SINGULAIR

Należy starać się podawać lek SINGULAIR zgodnie z zaleceniem lekarza. Jednak w przypadku pominięcia u dziecka dawki należy powrócić do zwykłego schematu dawkowania - jedna saszetka raz na dobę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku SINGULAIR

SINGULAIR jest skuteczny w leczeniu astmy u dziecka tylko wtedy, gdy przyjmowany jest regularnie.

Ważne jest, aby kontynuować stosowanie leku u dziecka tak długo, jak zalecił lekarz prowadzący. Pomoże to utrzymać objawy astmy pod kontrolą.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku u dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, SINGULAIR może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem leku SINGULAIR 4 mg granulat, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi przynajmniej u 1 na 100, ale u mniej niż 1 na 10 leczonych dzieci), które uważano za związane z przyjmowaniem leku SINGULAIR były:

- biegunka
- wzmożona pobudliwość ruchowa
- astma
- łuszczenie się i świąd skóry
- wysypka

Ponadto w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku SINGULAIR, tabletki powlekane 10 mg oraz tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg lub 4 mg, zgłaszano występowanie:

- bólów brzucha
- bólu głowy
- nadmierne pragnienie

Objawy te miały zwykle nasilenie łagodne i występowały częściej u pacjentów przyjmujących SINGULAIR niż u pacjentów przyjmujących placebo (tabletki niezawierająca żadnego leku).

Ponadto po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano występowanie:

- reakcji alergicznych, w tym wysypki, obrzęku twarzy, warg, języka i (lub) gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, świąd i pokrzywkę;
- zmęczenia, niepokoju, pobudzenia, w tym zachowań agresywnych, drażliwości, drżenia, depresji, myśli i prób samobójczych (w bardzo rzadkich przypadkach), zawrotów głowy, senności, omamów, niezwykle sny, w tym koszmarów sennych i trudności w zasypianiu, mrowienia i drętwienia, drgawek;
- złego samopoczucia, bólu mięśni lub stawów, skurczów mięśni, suchości w jamie ustnej, nudności, wymiotów, niestrawności, biegunki, zapalenia wątroby;
- nasilonej skłonności do krwawień, wybroczyn podskórnych, tkliwych na dotyk czerwonych guzków podskórnych najczęściej występujących na goleniach (rumień guzowaty), kołatania serca;
- obrzęków.

U pacjentów z astmą leczonych montelukastem odnotowano bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu objawów obejmującego chorobę grypopodobną, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypkę (zespół Churg-Strauss'a). Jeśli u dziecka wystąpi co najmniej jeden z wymienionych wyżej objawów, należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego.

Więcej informacji o działaniach niepożądanych leku należy zapytać lekarza lub farmaceutę. Jeśli u dziecka nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SINGULAIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie sześciocyfrowego terminu ważności zamieszczonego na saszetce po EXP. Pierwsze dwie cyfry oznaczają miesiąc; ostatnie cztery cyfry oznaczają rok. Termin ważności tego leku upływa pod koniec wskazanego miesiąca.
- Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed dostępem światła i wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek SINGULAIR

- Substancją czynną leku jest montelukast. Jedna saszetka granulatu zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.
- Innymi składnikami są: mannitol, hydroksypropyloceluloza (E 463) i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek SINGULAIR i co zawiera opakowanie

SINGULAIR granulat 4 mg ma postać białych granulek.

Opakowania zawierają po 7, 20, 28 oraz 30 saszetek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

{Do uzupełnienia na szczecblu krajowym}

Informacja przekazana przez

{Do uzupełnienia na szczecblu krajowym}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Bułgaria, Cypr, Estonia, Finlandia, Niemcy, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Luksemburg, Malta, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania:

SINGULAIR

Włochy: MONTEGEN

Data zatwierdzenia ulotki: {DD.MM.RRRR.}

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

SINGULAIR, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia montelukast

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest SINGULAIR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku SINGULAIR
3. Jak stosować SINGULAIR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać SINGULAIR
6. Inne informacje

1. CO TO JEST SINGULAIR I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

SINGULAIR jest antagonistą receptora leukotrienowego, to znaczy blokuje działanie substancji zwanych leukotrienami. Leukotrieny powodują zwężenie i obrzęk dróg oddechowych. Poprzez zablokowanie działania leukotrienów SINGULAIR zmniejsza dolegliwości charakterystyczne dla astmy i pomaga kontrolować napady astmy.

Lekarz zalecił stosowanie leku SINGULAIR w leczeniu astmy u dziecka, w celu zapobiegania występowaniu objawów astmy w ciągu dnia i w nocy.

- SINGULAIR stosowany jest w leczeniu pacjentów w wieku 2 do 5 lat, u których wyniki dotychczasowego leczenia są niezadowalające i wymagają stosowania dodatkowych leków.
- SINGULAIR może być także stosowany zamiast wziewnych kortykosteroidów u dzieci w wieku 2 do 5 lat, które ostatnio nie przyjmowały kortykosteroidów doustnie i które nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych.
- SINGULAIR pomaga także zapobiegać skurczom dróg oddechowych wywołanym przez wysiłek fizyczny u pacjentów w wieku 2 lat i starszych.

Lekarz określi, jak stosować SINGULAIR w zależności od występujących u dziecka objawów i stopnia nasilenia astmy.

Co to jest astma?

Astma jest to choroba przewlekła.

Astma to:

- trudności z oddychaniem spowodowane zwężeniem dróg oddechowych. Drogi oddechowe ulegają zwężeniu lub rozszerzeniu w odpowiedzi na różne czynniki.
- wrażliwość dróg oddechowych reagujących na wiele czynników, takich jak dym papierosowy, pyłki roślin, zimne powietrze lub wysiłek fizyczny.

- obrzęk (stan zapalny) błony wyściełającej drogi oddechowej.

Objawy astmy to: kaszel, świszczący oddech i uczucie ucisku w klatce piersiowej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU SINGULAIR

Należy poinformować lekarza prowadzącego o wszelkich dolegliwościach i alergiach występujących u dziecka obecnie lub w przeszłości.

Kiedy nie stosować leku SINGULAIR u dziecka

- jeśli stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na montelukast lub którykolwiek z pozostałych składników leku SINGULAIR (patrz punkt 6. INNE INFORMACJE).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując SINGULAIR

- W razie nasilenia się objawów astmy lub wystąpienia duszności u dziecka należy natychmiast zgłosić się do lekarza prowadzącego.
- Doustny lek SINGULAIR nie jest przeznaczony do leczenia ostrych napadów astmy. Jeśli taki napad wystąpi, należy zastosować się do zaleceń lekarza. Zawsze należy mieć przy sobie doraźnie stosowany u dziecka wziewny lek przerywający napad astmy.
- Ważne jest, aby podawać dziecku wszystkie leki przeciwko astmie przepisane przez lekarza prowadzącego. SINGULAIR nie może być stosowany zamiast innych leków przeciwko astmie zaleconych przez lekarza prowadzącego.
- Należy pamiętać o tym, że z dzieckiem przyjmującym leki przeciwko astmie należy udać się do lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia jednocześnie takich objawów, jak choroba przypominająca grypę, uczucie mrowienia lub drętwienie kończyn, nasilenie duszności i (lub) wysypka.
- Dzieci, u których objawy astmy nasilają się po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny), nie mogą przyjmować leków zawierających tę substancję ani innych leków przeciwzapalnych (zwanych także niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, NLPZ).

Stosowanie leku SINGULAIR z innymi lekami

Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku SINGULAIR lub SINGULAIR może wpływać na działanie innych leków.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o wszystkich przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Przed rozpoczęciem stosowania leku SINGULAIR należy poinformować lekarza, jeśli dziecko przyjmuje:

- fenobarbital (stosowany w leczeniu padaczki)
- fenytoinę (stosowana w leczeniu padaczki)
- ryfampicynę (stosowaną w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń)

Stosowanie leku SINGULAIR z jedzeniem i piciem

Leku SINGULAIR, tabletki do rozgryzania i zucia 4 mg, nie należy przyjmować podczas posiłku; lek należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Ciąża i karmienie piersią

Ten podpunkt nie odnosi się do leku SINGULAIR tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, ponieważ one są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku 2 do 5 lat, jednakże następujące informacje są istotne w odniesieniu do substancji czynnej, montelukast.

Stosowanie w ciąży

Kobiety w ciąży lub planujące ciążę powinny skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku SINGULAIR. Lekarz oceni, czy mogą one przyjmować SINGULAIR.

Stosowanie w okresie karmienia piersią

Nie wiadomo, czy SINGULAIR przenika do mleka kobiecego. Jeżeli kobieta karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed zastosowaniem leku SINGULAIR.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Ten podpunkt nie odnosi się do leku SINGULAIR tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, ponieważ one są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku 2 do 5 lat, jednak poniższe informacje są istotne w odniesieniu do substancji czynnej, montelukast.

Nie należy spodziewać się, że SINGULAIR wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Niemniej jednak u poszczególnych osób reakcja na lek może być różna. W bardzo rzadkich przypadkach podczas stosowania leku SINGULAIR opisywano występowanie działań niepożądanych (takich jak zawroty głowy i senność), które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku SINGULAIR

SINGULAIR w postaci tabletek do rozgryzania i żucia zawiera aspartam, będący źródłem fenyloalaniny. Jeśli dziecko przyjmujące lek jest chore na fenyloketonurię, należy wziąć pod uwagę, że każda tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę (w ilości odpowiadającej 0,674 mg fenyloalaniny w tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg).

3. JAK STOSOWAĆ SINGULAIR

- Lek ten należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Dla dzieci, które mają problemy w zażywaniu tabletki do rozgryzania i żucia, dostępna jest postać granulatu.
- Dziecku należy podawać jedną tabletkę leku SINGULAIR raz na dobę, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Lek należy przyjmować nawet wówczas, gdy u dziecka nie występują objawy astmy, a także w przypadku ostrego napadu astmy.
- Lek SINGULAIR należy zawsze stosować u dziecka zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.
- Lek należy przyjmować doustnie.

Dzieci w wieku 2 do 5 lat:

Należy przyjmować 1 tabletkę do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę wieczorem. Leku SINGULAIR, tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, nie należy przyjmować podczas posiłku; lek należy przyjmować co najmniej godzinę przed lub 2 godziny po posiłku.

Należy upewnić się, że dziecko, które przyjmuje SINGULAIR, nie przyjmuje innych leków, które zawierają w swoim składzie tę samą substancję czynną, montelukast.

Dla dzieci w wieku 2 do 5 lat, dostępny jest SINGULAIR w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg oraz granulatu 4 mg.

Dla dzieci w wieku 6 do 14 lat, dostępny jest SINGULAIR w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 5 mg. SINGULAIR 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia nie jest wskazany w wieku poniżej 2 lat.

Zażycie przez dziecko większej niż zalecana dawki leku SINGULAIR

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym dziecko.

W większości przypadków przedawkowania nie zaobserwowano działań niepożądanych. W przypadku przedawkowania u dzieci i osób dorosłych najczęściej obserwowano ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty oraz wzmożoną pobudliwość ruchową.

Pominięcia zażycia dawki leku SINGULAIR

Należy starać się podawać lek SINGULAIR zgodnie z zaleceniem lekarza. Jednak w przypadku pominięcia u dziecka dawki należy powrócić do zwykłego schematu dawkowania – jedna tabletką raz na dobę.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku SINGULAIR

SINGULAIR jest skuteczny w leczeniu astmy u dziecka tylko wtedy, gdy przyjmowany jest regularnie.

Ważne jest, aby kontynuować stosowanie leku u dziecka tak długo, jak zalecił lekarz prowadzący. Pomoże to utrzymać objawy astmy pod kontrolą.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku u dziecka należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, SINGULAIR może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Podczas badań klinicznych z zastosowaniem leku SINGULAIR tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (występującymi przynajmniej u 1 na 100, ale u mniej niż 1 na 10 leczonych dzieci), które uważano za związane z przyjmowaniem leku SINGULAIR, były:

- bóle brzucha
- nadmierne pragnienie

Ponadto w badaniach klinicznych prowadzonych z zastosowaniem leku SINGULAIR, tabletki powlekane 10 mg oraz tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg, zgłaszano występowanie:

- bólu głowy

Objawy te miały zwykle nasilenie łagodne i występowały częściej u pacjentów przyjmujących SINGULAIR niż u pacjentów przyjmujących placebo (tabletką niezawierającą żadnego leku).

Ponadto po wprowadzeniu leku do sprzedaży zgłaszano występowanie:

- reakcji alergicznych, w tym wysypki, obrzęku twarzy, warg, języka i (lub) gardła, który może powodować trudności w oddychaniu lub przełykaniu, świąd i pokrzywkę;
- zmęczenia, niepokoju, pobudzenia, w tym zachowań agresywnych, drażliwości, drżenia, depresji, myśli i prób samobójczych (w bardzo rzadkich przypadkach), zawrotów głowy, senności, omamów, niezwykle sny, w tym koszmarów sennych i trudności w zasypianiu, mrowienia i drętwienia, drgawek;
- złego samopoczucia, bólu mięśni lub stawów, skurczów mięśni, suchości w jamy ustnej, nudności, wymiotów, niestrawności, biegunki, zapalenia wątroby;

- nasilonej skłonności do krwawień, wybroczyn podskórnych, tkliwych na dotyk czerwonych guzków podskórnych najczęściej występujących na goleniach (rumień guzowaty), kołatania serca;
- obrzęków.

U pacjentów z astmą leczonych montelukastem odnotowano bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu objawów obejmującego chorobę grypopodobną, mrowienie lub drętwienie ramion lub nóg, nasilenie objawów ze strony układu oddechowego i (lub) wysypkę (zespół Churg-Strauss'a). Jeśli u pacjenta wystąpi co najmniej jeden z wymienionych wyżej objawów, należy niezwłocznie powiadomić lekarza prowadzącego.

O więcej informacji o działaniach niepożądanych leku należy zapytać lekarza lub farmaceutę. Jeśli u dziecka nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ SINGULAIR

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie sześciocyfrowego terminu ważności zamieszczonego na blistrze po EXP. Pierwsze dwie cyfry oznaczają miesiąc; ostatnie cztery cyfry oznaczają rok. Termin ważności tego leku upływa pod koniec wskazanego miesiąca.
- Lek należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed dostępem światła i wilgocią.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek SINGULAIR

- Substancją czynną leku jest montelukast. Jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.
- Inne składniki:

Mannitol, celuloza mikrokrystaliczna, hydroksypropyloceluloza (E 463), czerwony tlenek żelaza (E 172), kroscarmeloza sodowa, aromat wiśniowy, aspartam (E951) i magnezu stearynian.

Jak wygląda lek SINGULAIR i co zawiera opakowanie

Lek SINGULAIR tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg ma postać różowych owalnych, dwuwypukłych tabletek z wytłoczonym po jednej stronie napisem SINGULAIR i napisem MSD 711 po drugiej stronie.

Blistry w opakowaniu zawierają: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140 lub 200 tabletek. Blistry (podzielne na dawki pojedyncze) w opakowaniach: 49, 50 i 56 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

{Do uzupełnienia na szczeblu krajowym}

Informacja przekazana przez

{Do uzupełnienia na szczeblu krajowym}

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria, Belgia, Dania, Bułgaria, Cypr, Republika Czeska, Dania, Estonia, Finlandia, Niemcy, Grecja, Węgry, Islandia, Irlandia, Włochy, Łotwa, Litwa, Luksemburg, Malta, Holandia, Norwegia, Polska, Portugalia, Rumunia, Słowenia, Republika Słowacka, Hiszpania, Szwecja, Wielka Brytania.

SINGULAIR

Data zatwierdzenia ulotki: {DD.MM.RRRR.}