

ANEXA I

**LISTA CU DENUMIRILE COMERCIALE, FORMELE FARMACEUTICE,
CONCENTRAȚIILE, CALEA DE ADMINISTRARE A MEDICAMENTELOR,
SOLICITANȚII / DEȚINĂTORII AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE
MEMBRE**

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Viena Austria	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Belgia	Merck Sherp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Cipru	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	SINGULAIR	4 mg	Granule	Administrare orală	
Cipru	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Republica Cehă	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Danemarca	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair Mini 4mg	4 mg	Granule	Administrare orală	
Estonia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Singulair 4mg	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	
Finlanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Olanda	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Germania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granule	Administrare orală	

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Germania	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Germania	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	
Grecia	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grecia	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Ungaria	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Ungaria	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	
Islanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Marea Britanie	Singulair Paediatric	4 mg	Granule	Administrare orală	
Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Marea Britanie	Singulair Paediatric	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Granule	Administrare orală	
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Granule	Administrare orală	
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Letonia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letonia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granule	Administrare orală	
Letonia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letonia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituania	SINGULAIR MINI	4 mg	Granule	Administrare orală	

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Lituania	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lituania	SINGULAIR	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles Belgia	SINGULAIR MINI	4 mg	Granule	Administrare orală	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruxelles Belgia	SINGULAIR	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Marea Britanie	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granule	Administrare orală	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Marea Britanie	Singulair Paediatric 4mg	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Olanda	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Olanda	Singulair Kleuter	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Norvegia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Polonia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varșovia Polonia	SINGULAIR 4	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	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	Granule	Administrare orală	
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	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
România	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București România	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granule	Administrare orală	

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
România	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București România	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Liubliana Slovenia	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Granule	Administrare orală	
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Liubliana Slovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Republica Slovacia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Olanda	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Spania	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spania	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granule	Administrare orală	
Spania	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spania	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg

<u>Statul Membru</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Numele inventat</u>	<u>Concentrația</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Calea de administrare</u>	<u>Conținutul (concentrația)</u>
Suedia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Granule	Administrare orală	
Suedia	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Olanda	Singulair	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg
Marea Britanie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Marea Britanie	Singulair Paediatric 4mg Granules	4 mg	Granule	Administrare orală	
Marea Britanie	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Marea Britanie	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4 mg	Comprimate masticabile	Administrare orală	4 mg

ANEXA II

CONCLUZIILE ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATELOR CARACTERISTICILOR, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMATUL GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU SINGULAIR ȘI DENUMIRILE ASOCIATE (VEZI ANEXA I)

Prezenta procedură de sesizare urmărește armonizarea informațiilor despre produsul Singulair comprimate masticabile 4 mg și granule orale 4 mg cu indicațiile aprobate deja pentru copii cu vârsta de 2-5 ani și 6 luni - 2 ani în cadrul Procedurii de Recunoaștere Reciprocă, cu Finlanda în calitate de stat membru de referință. În același timp modulul 3, actualizat de titularul autorizației de introducere pe piață, a fost actualizat în format DTC în cadrul procedurii de sesizare.

Substanța activă din produsele Singulair este montelukast sodic. Acesta este un antagonist de receptori pentru leukotriene-1. Montelukast sodic a fost folosit în tratamentul adjuvant (alături de corticosteroizi inhalatori) și pentru a preveni bronhoconstricția la efort.

Formele farmaceutice de uz pediatric, comprimate masticabile de 4 mg și granule orale de 4 mg au fost disponibile din 2000 și respectiv 2002. Din 2002, indicațiile Procedurii de recunoaștere reciprocă au inclus și monoterapia cu formele farmaceutice de uz pediatric de 4 mg pentru tratamentul astmului ușor în cazuri excepționale, de exemplu când nu se pot administra corticoizi inhalatori.

Singulair 4 mg comprimate masticabile este disponibil în toate țările membre UE (și în IS și NO) cu excepția FR din momentul aprobării acordate prin procedura de recunoaștere reciprocă din 2000. Singulair 4 mg granule orale a fost aprobat în 16 state membre (nu și în AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) prin MRP din 2002. IS și NO au acordat autorizația de introducere pe piață și pentru această formă farmaceutică.

Calitate

Titularul autorizației de introducere pe piață a furnizat modulele armonizate 3 în format DTC pentru Singulair granule 4 mg și comprimate masticabile de 4 mg. În plus titularul autorizației de introducere pe piață a înaintat o propunere pentru armonizarea secțiunilor chimio-farmaceutice ale RCP și ale prospectului.

Armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului (RCP)

Titularul autorizației de introducere pe piață a selectat secțiunile care prezentau divergențe majore și care fac scopul armonizării prin procedura de sesizare. Toate celelalte secțiuni ale RCP vor fi armonizate conform acordurilor din Procedura de recunoaștere reciprocă.

Următoarele secțiuni ale RCP au fost propuse pentru armonizare: 4.1 Indicații terapeutice, 4.2 Doze și mod de administrare, 4.3 Contraindicații, 4.4 Atenționări și precauții speciale la utilizare, 4.8 Efecte adverse, și 6.5 Natura și conținutul ambalajului.

RCP propuse de titularul autorizației de introducere pe piață au fost cele aprobate prin Procedura de recunoaștere reciprocă în statele membre „vechi” și în CY și IS. Indicațiile conținute în aceste RCP sunt cele mai restrictive dintre indicațiile aprobate pentru statele membre EU, și sunt aprobate în majoritatea statelor.

Mai mult, ultima procedură de diversificare a fost finalizată pe 10 septembrie 2007, iar RCP care au fost aprobate atunci concordă cu propunerile titularul autorizației de introducere pe piață din prezenta procedură de sesizare.

Eficacitate clinică: administrarea ca adjuvant

Singulair este indicat în tratamentul astmului ca tratament adjuvant pentru pacienții cu astm ușor sau moderat persistent care sunt insuficient controlați terapeutic prin administrarea de corticosteroizi inhalatori, și la care administrarea „la nevoie” a unor β -agoniști asigură un control clinic inadecvat al astmului, la pacienții cu vârstă cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a oferit documentația în sprijinul indicației de administrare a GO 4 mg la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani în funcție de datele farmacocinetice PN 136/138, documentația legată de siguranță la administrare PN 176, și extrapolarea eficacității la acest grup de vârstă în funcție de eficacitatea demonstrată la alți copii mai mari (2 – 5 ani, 6 – 14 ani) conform ghidului ICH E11. Rapoartele suplimentare de eficacitate din două studii clinice (P176 și P072-02; dublu-orb, randomizate, placebo-controlate, grupuri paralele) au fost prezentate atât pentru GO 4 mg cât și pentru CM. Montelukast a demonstrat îmbunătățirea variabilelor în astmă comparativ cu placebo. Efectul exercitat de montelukast în astm a fost modest, dar constant exercitat asupra întregului spectru de variabile, și consecvent cu rezultatele obținute din studiile exercitate asupra adulților și copiilor mai mari.

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a făcut trimitere de asemenea la o cerere inițială privind comprimatele filmate de 10 mg și 5 mg, care prezenta rezultatele a două studii clinice placebo-controlate cu peste 1600 de pacienți adulți suferind de astm ușor-moderat. Montelukast (10 mg administrat odată pe zi, seara la culcare) a demonstrat îmbunătățirea funcției respiratorii, a redus simptomele de astm și necesarul de administrare de beta-agoniști, și a ameliorat calitatea vieții comparativ cu placebo. În trei studii controlate activ, cuprinzând aproape 1 000 de pacienți adulți cu astm ușor-moderat, efectul administrării de montelukast (10 mg odată pe zi) a fost mai bun decât cel obținut cu placebo, dar mai mic decât cel obținut cu beclometazonă dipropionat administrat inhalator (400 µg/zi).

Solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a făcut trimitere de asemenea la o cerere inițială privind comprimatele filmate de 5 mg CT, care a prezentat rezultatele unui studiu cu 336 de pacienți pediatrici (cu vârste cuprinse între 6 și 14 ani). Montelukast (5 mg odată pe zi) a exercitat un efect anti-astmatic mai pronunțat decât cel obținut cu placebo. Totuși nu au existat date provenind din studii care să compare montelukast cu tratamente active la pacienți pediatrici.

Dat fiind că datele de eficacitate pentru copii cu vârstele cuprinse între 6 luni și 2 ani nu sunt considerate robuste, CHMP a solicitat ca solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață să furnizeze instrucțiuni mai detaliate în secțiunea 4.2 referitoare la modul în care trebuie monitorizate și evaluate efectele tratamentului. A fost acceptată în final următoarea revizuire a secțiunii 4.2 a RCP pentru Singulair GO 4 mg:

Datele legate de eficacitate din studiile clinice pe pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani cu astm persistent sunt limitate. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni din punct de vedere al răspunsului la montelukast. Tratamentul trebuie întrerupt dacă nu se observă un răspuns.

În consecință, secțiunea 4.4 a RCP pentru Singulair GO 4 mg a fost revizuită pentru a include următoarea formulare:

Diagnosticul astmului persistent la copii foarte tineri (6 luni – 2 ani) trebuie stabilit de un medic pediatru sau pneumolog.

După dezbateri amănunțite, CHMP a considerat că datele clinice care susțin tratamentul adjuvant la copii foarte mici sunt suficiente pentru aprobare, luând în considerare faptul că forma farmaceutică a fost aprobată pentru administrarea la copii cu vârste între 6 luni și 2 ani în aproximativ 52 state, inclusiv 17 din 27 state membre ale Uniunii Europene (UE) (prima aprobare în 2002) plus Islanda și Norvegia. Într-un vot preliminar după explicațiile orale oferite de solicitant/titularul autorizației de introducere pe piață, majoritatea CHMP (26+2 voturi pozitive, 3 voturi negative) a fost în favoarea acceptării indicației sugerate de solicitant/titularul autorizației de introducere pe piață, inclusiv în tratamentul pacienților foarte tineri (6 luni până la 2 ani) când a fost confirmat diagnosticul de astm persistent.

Prin urmare CHMP a fost de acord cu următoarele indicații sugerate pentru comprimatele masticabile de 4 mg:

„SINGULAIR este indicat în tratamentul astmului ca tratament adjuvant la acei pacienți cu vârsta de 2 până la 5 ani cu astm ușor până la moderat care sunt insuficient controlați cu corticosteroizi

inhalatori și la care administrarea „la nevoie” de β -agoniști cu durată scurtă de acțiune oferă un control clinic insuficient al astmului”.

CHMP a fost de acord cu următoarea indicație propusă pentru granulele orale de 4 mg:

„SINGULAIR indicat în tratamentul astmului ca tratament adjuvant la acei pacienți cu vârsta de 6 luni până la 5 ani cu astm ușor până la moderat care sunt insuficient controlați cu corticosteroizi inhalatori și la care administrarea „la nevoie” de β -agoniști cu durată scurtă de acțiune oferă un control clinic insuficient al astmului”.

Eficacitate clinică: Monoterapia în astm

Singulair poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă pentru corticosteroizii inhalatori în doză mică pentru pacienți (GO 4 mg, CF: 2 - 5 ani) cu astm ușor persistent și care nu au antecedente recente de crize astmatice care necesită corticoterapie orală, și care au demonstrat că sunt incapabili să primească corticosteroizi inhalatori.

Au fost prezentate două studii pe termen lung care sprijină indicația de monoterapie. Ambele au fost studii dublu-orb, randomizate, cu grupuri paralele. Studiul P910 (durata tratamentului 52 săptămâni) a fost efectuat pe pacienți pediatrici cu vârsta de 6 până la 14 ani, iar studiul P907 – pe pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani. Rezultatele studiului P910 sugerează că pentru montelukast s-a obținut un raport bun beneficiu-risc pentru tratamentul astmului pediatric ușor, persistent comparativ cu fluticazona administrată inhalator. Efectul terapeutic exercitat de montelukast este mai mic decât cel exercitat de fluticazonă, dar diferența este suficient de mică pentru a fi ne semnificativă clinic, și poate fi compensată printr-o mai bună complianță la tratament datorită administrării orale în doză unică în cazul montelukast comparativ cu administrarea inhalatorie de două ori pe zi a fluticazonei. Lipsa influențării ratei creșterii este de asemenea un beneficiu în favoarea produsului montelukast. Rezultatele studiului P907 au demonstrat eficacitatea comparativ cu placebo.

Data fiind lipsa unor date legate de eficacitatea acestei indicații pentru pacienții cu vârsta sub 2 ani, CHMP a consultat Comitetul Pediatric asupra extrapolării datelor din studiile efectuate pe alți pacienți pediatrici pentru evaluarea siguranței la administrare/eficacității administrării de montelukast la pacienți pediatrici foarte tineri. PDCO, bazându-și decizia pe manualul de pediatrie GINA ediția 2006 și pe intervenția experților, a concluzionat că, din cauza lipsei datelor clinice referitoare la pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 luni – 2 ani suferind de astm, datele farmacocinetice provenite de la pacienții cu vârsta de 2 – 5 ani diagnosticați cu astm nu se pot extrapola asupra pacienților mai tineri cu vârsta de 6 luni – 2 ani și aceeași simptomatologie. Wheezing-ul observat la grupul de vârstă mai mic poate fi atribuit unor altor diagnostice (infecții virale, bronșiolită RSV, sau simptomele timpurii de astm clasic). Prin urmare, PDCO și-a exprimat nevoia de a conduce studii care să definească precis populația de pacienți care ar trebui să primească montelukast sodic pentru tratamentul astmului ușor persistent.

Totuși, solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață dorește numai să mențină indicația de montelukast ca monoterapie pentru astmul ușor până la moderat persistent la copii cu vârsta de 2 până la 5 ani. Prin urmare, CHMP a fost de acord cu următoarea indicație propusă pentru comprimatele masticabile de 4 mg și granulele orale de 4 mg:

„Singulair poate reprezenta o alternativă terapeutică la corticosteroizii inhalatori în doză mică la pacienții cu vârsta între 2 – 5 ani cu astm ușor persistent fără antecedente recente de crize astmatice severe care să necesite administrarea de corticosteroizi orali, și care s-au demonstrat incapabili să primească corticosteroizi inhalatori”

Eficacitatea clinică: astmul indus de efort

Singulair este de asemenea indicat pentru profilaxia astmului în care principala componentă este bronhoconstricția indusă de efort.

În studiile dublu-orb randomizate s-a demonstrat că efectul antiastmatic exercitat de montelukast poate fi demonstrat împotriva astmului indus de efort la adulți. Efectul a fost observat pe parcursul a 12 săptămâni de tratament. Nu au existat diferențe între efecte legate de sex sau rasă. Într-un studiu mic pe 27 pacienți pediatrici s-a demonstrat că montelukast pare să protejeze pacienții pediatrici contra bronhoconstricției induse de efort. Această indicație în raport cu pacienții pediatrici mici este în principal bazată pe aceste date care consideră farmacocinetica montelukast (absorbție rapidă) și datele furnizate de adulți care indică instalarea rapidă a efectului.

Dat fiind că limitarea activității datorată astmului este dificil de evaluat la copiii foarte tineri (<2 ani), solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață a revizuit indicația pentru a preciza că aceasta se referă numai la pacienții cu vârsta de 2 ani sau mai mare. Prin urmare, indicația finală revizuită pentru CM 4 mg și GO 4 mg este următoarea:

„Singulair este de asemenea indicat în profilaxia astmului la pacienți cu vârsta peste 2 ani la care componenta dominantă este bronhoconstricția indusă de efort”.

Suplimentar, CHMP a solicitat ca solicitantul/titularul autorizației de introducere pe piață să ofere instrucțiuni mai detaliate în secțiunea 4.2 asupra modului în care efectele tratamentului vor trebui monitorizate și evaluate. Prin urmare a fost acceptată următoarea formulare pentru secțiunea 4.2, CM 4 mg și GO 4 mg:

„SINGULAIR în profilaxia astmului pentru pacienții cu vârsta între 2 și 5 ani la care componenta dominantă este bronhoconstricția indusă de efort.

La pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, bronhoconstricția indusă de efort poate fi manifestarea predominantă a astmului persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori. Pacienții vor trebui evaluați după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. Dacă nu se observă un răspuns satisfăcător se va evalua oportunitatea unui tratament adițional sau complet diferit.”

MOTIVELE MODIFICĂRII REZUMATELOR CARACTERISTICILOR, ETICHETĂRII ȘI PROSPECTULUI

Întrucât

- Obiectivul procedurii de sesizare a fost armonizarea rezumatelor caracteristicilor produselor, etichetării și prospectului și a Modulului 3.

- Rezumatele caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul și Modulul 3 propuse de titularul autorizației de introducere pe piață au fost evaluate pe baza documentației trimise și a discuțiilor științifice din cadrul Comitetului,

- CHMP a concluzionat că autorizația de introducere pe piață se poate armoniza pentru Singulair granule de 4 mg (cunoscut înainte sub denumirea de granule orale) pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani pentru următoarele indicații:

- SINGULAIR este indicat pentru tratamentul astmului ca adjuvant la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani cu astm ușor până la moderat persistent care sunt insuficient controlați cu ajutorul corticosteroizilor inhalatori și la care administrarea „la nevoie” de β -agoniști cu durată scurtă de acțiune nu asigură controlul adecvat al astmului.
- SINGULAIR poate, de asemenea, reprezenta o opțiune alternativă de tratament pentru tratamentul în doze mici cu corticosteroizi inhalatori pentru pacienții cu vârsta între 2 și 5 ani cu astm ușor persistent fără antecedente recente de crize astmatice severe care să necesite tratament oral corticosteroid, și care s-au dovedit incapabili să folosească corticosteroizi inhalatori (vezi secțiunea 4.2).

- SINGULAIR este de asemenea indicat pentru profilaxia astmului pentru pacienții cu vârsta de 2 ani și mai mult la care componenta predominantă este reprezentată de bronhoconstricția indusă de efort.

- CHMP a concluzionat că autorizația de introducere pe piață poate fi armonizată pentru Singulair comprimate masticabile 4 mg pentru pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani asupra următoarelor indicații:

- SINGULAIR este indicat pentru tratamentul astmului ca adjuvant la pacienții cu vârsta de 2 până la 5 ani cu astm ușor sau moderat persistent care sunt insuficient controlați cu corticoizi inhalatori și la care administrarea „la nevoie” de β -agoniști cu durată scurtă de acțiune nu asigură controlul clinic adecvat al astmului.
- SINGULAIR poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă la corticosteroizii inhalatori în doză mică pentru pacienții cu vârsta de 2 – 5 ani cu astm ușor persistent fără antecedente recente de crize astmatice severe care să necesite tratament oral corticosteroid, și care au demonstrat că sunt incapabili să folosească tratament inhalator corticosteroid (vezi secțiunea 4.2).
- SINGULAIR este, de asemenea, indicat în profilaxia astmului pentru pacienți cu vârsta de 2 ani și mai mult la care componenta principală este reprezentată de bronhoconstricția indusă de efort.

CHMP recomandă modificarea autorizației (autorizațiilor) de introducere pe piață ale căror rezumate ale caracteristicilor produselor, etichetări și prospecte sunt stabilite în Anexa III pentru Singulair și denumirile asociate (vezi Anexa I).

ANEXA III

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI,
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SINGULAIR, granule, 4 mg

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un plic cu granule conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 4 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule.

Granule de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SINGULAIR este indicat în tratamentul astmului bronșic ca terapie asociată la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor până la moderat, care nu sunt controlați în mod corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și la care administrarea "la nevoie" a β -agoniștilor cu acțiune scurtă nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic.

De asemenea, SINGULAIR poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor, care nu au prezentat în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

SINGULAIR este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat la copii sub supravegherea unui adult. Doza zilnică pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani este de 1 plic cu granule a 4 mg administrat seara. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă. Datele de eficacitate din studii clinice efectuate la pacienți copii cu astm bronșic persistent, cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, sunt limitate. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni pentru răspunsul la tratamentul cu montelukast. Tratamentul trebuie întrerupt dacă este observată lipsa răspunsului. Forma farmaceutică SINGULAIR, granule, 4 mg nu este recomandată la copii cu vârsta mai mică de 6 luni.

Administrarea granulelor de SINGULAIR:

SINGULAIR granule poate fi administrat fie direct în cavitatea bucală, sau poate fi amestecat cu o lingură de mâncare ușoară, rece sau la temperatura camerei (de exemplu piure de mere, înghețată, morcovi și orez). Plicul nu trebuie deschis decât înainte de administrare. După deschiderea plicului întreaga doză de SINGULAIR granule trebuie administrată imediat (în 15 minute). Dacă se amestecă în mâncare, SINGULAIR granule nu trebuie păstrat pentru a fi folosit la o dată ulterioară.

SINGULAIR granule nu este destinat dizolvării în lichide. Cu toate acestea, după administrare pot fi consumate lichide. SINGULAIR granule poate fi administrat fără legătură cu momentul ingestiei de alimente.

Recomandări generale. Efectul terapeutic al SINGULAIR asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare din prima zi de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu SINGULAIR atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în perioadele de agravare.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Doza este aceeași pentru pacienții de sex masculin și cei de sex feminin.

SINGULAIR ca o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronșic persistent ușor:

Montelukast nu este recomandat sub formă de monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. Utilizarea montelukastului sub forma unei opțiuni terapeutice alternative la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la copii cu vârsta între 2 și 5 ani cu astm bronșic persistent ușor, trebuie luată în considerare doar la pacienții care nu prezintă în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent ușor este definit prin simptome astmatice mai frecvente decât o dată pe săptămână, dar mai rare decât o dată pe zi, simptome nocturne mai frecvente decât de două ori pe lună, dar mai rare decât o dată pe săptămână, funcție pulmonară normală între episoade. Dacă la urmărire (de obicei într-o lună) nu se obține un control satisfăcător al astmului bronșic, trebuie evaluată necesitatea unui tratament antiinflamator suplimentar sau diferit, ținând cont de etapele de tratament în astmul bronșic. Pacienții trebuie evaluați în mod periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

SINGULAIR ca profilaxie a astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani:

La pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, bronhoconstricția indusă de efort poate fi manifestarea predominantă a astmului bronșic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori. Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. În cazul în care nu se obține un răspuns satisfăcător, trebuie luat în considerare un tratament suplimentar sau diferit.

Relația dintre tratamentul cu SINGULAIR și alte tratamente pentru astmul bronșic

În cazul în care SINGULAIR este utilizat ca terapie asociată la corticosteroizii inhalatori, tratamentul cu SINGULAIR nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.4).

Sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg pentru adulți cu vârsta de 15 ani și peste.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 4 mg, ca o formă farmaceutică alternativă pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diagnosticul de astm bronșic persistent la copii foarte mici (6 luni – 2 ani) trebuie stabilit de către un medic specialist pediatru sau un pneumolog.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală în tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize astmatice, trebuie utilizat un β -agonist inhalator cu acțiune scurtă. Dacă au nevoie de mai multe inhalatii de β -agoniști cu acțiune scurtă decât de obicei, pacienții trebuie să ceară sfatul medicului cât mai repede posibil.

Montelukast nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze că dozele corticosteroizilor administrați pe cale orală pot fi reduse la administrarea în asociere a montelukastului.

Pacienții aflați în tratament cu medicamente antiastmatice, incluzând montelukast, pot prezenta în cazuri rare eozinofilie sistemică, uneori prezentând caracteristicile clinice ale vasculitei din sindromul Churg-Strauss, o afecțiune tratată frecvent cu tratament corticosteroid administrat sistemic. Aceste cazuri au fost asociate de obicei, dar nu întotdeauna, cu reducerea sau întreruperea tratamentului oral cu corticosteroid. Posibilitatea ca antagoniștii receptorilor de leukotriene să se asocieze cu apariția sindromului Churg-Strauss nu poate fi nici exclusă, nici stabilită. Medicii trebuie să fie atenți la pacienții la care apar: eozinofilie, vasculită cu erupții cutanate tranzitorii, agravare a simptomatologiei pulmonare, complicații cardiace și/sau neuropatie. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie reevaluați, iar schemele lor de tratament trebuie analizate.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent pentru profilaxia și tratamentul cronic al astmului bronșic. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, doza clinică recomandată de montelukast nu a determinat efecte clinice importante asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: teofilină, prednison, prednisolon, contraceptive orale (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadină, digoxină și warfarină.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru montelukast a scăzut cu aproximativ 40% la subiecții la care s-a administrat tratament concomitent cu fenobarbital. Deoarece montelukast este metabolizat prin intermediul CYP 3A4, se recomandă precauție, în special la copii, la administrarea concomitentă cu inductori ai CYP 3A4 cum sunt fenitoină, fenobarbital și rifampicină.

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP 2C8. Cu toate acestea, date dintr-un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă utilizând montelukast și rosiglitazonă (un substrat reprezentativ al medicamentelor metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă *in vivo* CYP 2C8. De aceea, nu se anticipează ca montelukast să afecteze semnificativ metabolizarea medicamentelor care sunt metabolizate de către această enzimă (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

4.6 Sarcina și alăptarea

Utilizarea în timpul sarcinii

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare/fetale.

Date limitate din registrele de sarcină disponibile nu indică o relație cauzală între administrarea SINGULAIR și apariția malformațiilor (de exemplu defecte ale membrilor) care au fost raportate rar în lume în experiența de după punerea pe piață.

SINGULAIR poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Utilizarea în timpul alăptării

Studii la șobolan au evidențiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast este excretat în laptele matern.

SINGULAIR poate fi utilizat la femei care alăptează doar dacă se consideră că este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este de așteptat ca montelukast să afecteze capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, pacienții au raportat somnolență sau amețeli.

4.8 Reacții adverse

Montelukast a fost evaluat în studii clinice după cum urmează:

- comprimate filmate 10 mg la aproximativ 4000 pacienți adulți cu vârsta de 15 ani și peste
- comprimate masticabile 5 mg la aproximativ 1750 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani
- comprimate masticabile 4 mg la 851 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani și
- granule 4 mg la 175 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani.

Următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studii clinice la pacienți tratați cu montelukast și cu o incidență mai mare decât la pacienții tratați cu placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata 48 săptămâni; n=278)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani (un studiu clinic cu durata 6 săptămâni; n=175)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee		hiperkinezie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale				astm bronșic
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală		durere abdominală	diaree
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat				dermatită eczematiformă, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			sete	

Profilul de siguranță nu s-a modificat în studiile clinice care au inclus un număr limitat de pacienți la care tratamentul a fost prelungit, până la 2 ani pentru adulți și până la 12 luni pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani. În total, 502 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost tratați cu montelukast pentru cel puțin 3 luni, 338 pentru 6 luni sau mai mult și 534 pacienți pentru 12 luni sau mai mult. Profilul de siguranță nu s-a modificat nici la acești pacienți în cazul tratamentului prelungit.

Profilul de siguranță la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani nu s-a modificat în cazul tratamentului cu durata până la 3 luni.

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse:

Tulburări hematologice și limfatice: tendință accentuată la sângerare.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie, infiltrat eozinofilic hepatic.

Tulburări psihice: tulburări ale viselor inclusiv coșmaruri, halucinații, insomnie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște, agitație incluzând comportament agresiv și tremor), depresie, gânduri și comportament de suicid (tentativă de sinucidere) în cazuri foarte rare.

Tulburări ale sistemului nervos: amețeli, somnolență, paretezii/hipoestezie, convulsii.

Tulburări cardiace: palpitații.

Tulburări gastro-intestinale: diaree, xerostomie, dispepsie, greață, vărsături.

Tulburări hepatobiliare: creșteri ale valorilor transaminazelor serice (ALAT, ASAT), hepatită colestatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: angioedem, tendință la echimoze, urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, eritem nodos.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralгии, mialгии inclusiv crampe musculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie/oboseală, stare generală de rău, edeme.

În timpul tratamentului cu montelukast la pacienții astmatici au fost raportate foarte rar cazuri de sindrom Churg-Strauss (CSS) (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibilă nicio informație specifică referitoare la tratamentul supradozajului cu montelukast. În studiile pentru astm bronșic cronic, montelukast a fost administrat pacienților adulți timp de 22 săptămâni în doze de până la 200 mg/zi, iar în studiile de scurtă durată, a fost administrat timp de aproximativ o săptămână în doze de până la 900 mg/zi, fără apariția reacțiilor adverse importante din punct de vedere clinic.

În perioada de după punerea pe piață a medicamentului și în studii clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu o doză de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Observațiile clinice și de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță constatat la pacienți adulți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al montelukastului și au inclus dureri abdominale, somnolență, sete, cefalee, vărsături și hiperactivitate psihomotorie.

Nu se cunoaște dacă montelukast este dializabil prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de receptori de leucotriene

Codul ATC: R03D C03

Cisteinil-leucotrienele (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sunt eicosanoide inflamatoare puternice, eliberate de diverse celule inclusiv mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii de cisteinil-leucotriene (CysLT) prezenți în căile respiratorii la om și determină efecte asupra căilor aeriene inclusiv bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus, permeabilitate vasculară și atragere de eozinofile.

Montelukast este o substanță activă pe cale orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT₁. În studii clinice, montelukast inhibă la doze mici precum cele de 5 mg bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD₄. Bronhodilatația a fost observată la 2 ore de la administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de un β-agonist a fost aditiv celui produs de

montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce cât și cea tardivă a bronhoconstricției datorată stimulării antigenice. Comparativ cu placebo, tratamentul cu montelukast la pacienți adulți și copii a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un studiu clinic separat, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor din căile aeriene (evaluate în spută). La pacienți adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukast a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic comparativ cu placebo, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

În studii clinice la adulți, montelukast 10 mg administrat o dată pe zi a demonstrat, comparativ cu placebo, îmbunătățiri semnificative ale FEV₁ matinal (modificare față de valoarea inițială 10,4% comparativ cu 2,7%), debitului expirator maxim (PEFR) înainte de prânz (AM) (modificare față de valoarea inițială 24,5 l/min comparativ cu 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de β-agoniști (modificare față de valoarea inițială -26,1% comparativ cu -4,6%). Îmbunătățirea scorurilor simptomelor astmatice diurne și nocturne raportate de pacient a fost semnificativ mai bună comparativ cu placebo.

Studii clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor inhalatori (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclometazonă administrată inhalator plus montelukast comparativ cu administrarea de beclometazonă: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de β-agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazonă administrată pe cale inhalatorie (200 μg de două ori pe zi cu ajutorul unui nebulizator) montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazonă a prezentat un efect terapeutic global mai bun (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru montelukast comparativ cu beclometazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de β-agonist: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar cu cei tratați cu beclometazonă (de exemplu, 50% din pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a FEV₁ cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, montelukast 5 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ funcția respiratorie comparativ cu placebo (8,71% modificare față de valoarea inițială a FEV₁ comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEFR AM comparativ cu 17,8 l/min) și a redus utilizarea de β-agoniști „la nevoie” (-11,7% modificare față de valoarea inițială, comparativ cu +8,2%).

Într-un studiu clinic de 12 luni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani prezentând astm bronșic ușor persistent, care a urmărit compararea eficacității montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator referitor la controlul astmului, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul principal final, creșterea procentului zilelor fără simptome de astm (RFDs = rescue-free days). După o perioadă medie de tratament de 12 luni, procentul zilelor fără simptome de astm a crescut de la 61,6 la 84,0 în grupul tratat cu montelukast și de la 60,9 la 86,7 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a procentului zilelor fără simptome de astm, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8 cu un Î 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică.

De asemenea, atât montelukast cât și fluticazonă au îmbunătățit controlul astmatic asupra parametrilor secundari evaluați după perioada de tratament de 12 luni:

FEV₁ a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast și de la 1,85 l la 2,14 l în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a FEV₁, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 L cu un Î 95% de -0,06, 0,02. Creșterea medie % față de valoarea inițială a FEV₁ a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența modificărilor % medii ale FEV₁ față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un Î 95% de -3,6, -0,7.

Procentul de zile în care s-au utilizat β-agoniști a scăzut de la 38,0 la 15,4 în grupul tratat cu montelukast și de la 38,5 la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat β-agoniști, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un Î 95% de 0,9, 4,5.

Procentul de pacienți cu o criză astmatică (o criză astmatică fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului care necesită tratament cu steroizi administrați oral, o vizită neprogramată la cabinetul medicului, o vizită la camera de urgență sau spitalizare) a fost 32,2 în grupul tratat cu montelukast și 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; raportul privind diferența (ÎI 95%) fiind semnificativ: egal cu 1,38 (1,04, 1,84).

Procentul de pacienți care au utilizat corticosteroid administrat sistemic (în principal pe cale orală) în timpul perioadei din studiu a fost 17,8% în grupul tratat cu montelukast și 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un ÎI 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu clinic de 12 săptămâni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu terapie concomitentă de control (corticosteroizi inhalator/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu inhalator/prin nebulizare). Șaizeci de procente dintre pacienți nu erau tratați cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respirație și limitarea activității) și simptomatologia nocturnă. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de β -agoniști „la nevoie” și administrarea de glucocorticoizi în cazul agravării astmului, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm decât cei tratați cu placebo. Efectul terapeutic a fost obținut după prima doză.

Într-un studiu clinic de 12 luni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani prezentând astm bronșic ușor și exacerbări episodice, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a redus semnificativ ($p \leq 0,001$) rata anuală a episoadelor de exacerbări astmatice (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE comparativ cu, respectiv, 2,34 EE), [EE definite ca ≥ 3 zile consecutive cu simptomatologie diurnă necesitând administrarea de β -agoniști sau corticosteroizi (oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un ÎI 95% de 16,9, 44,1.

Eficacitatea montelukastului la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani este susținută prin extrapolarea eficacității demonstrate la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste cu astm bronșic și se bazează pe date farmacocinetice similare, ca și pe presupunerea că evoluția bolii, fiziopatologia și efectul medicamentului sunt similare în mod substanțial în rândul acestor populații.

Într-un studiu de 12 săptămâni la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (EIB) (scădere maximă a FEV_1 de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV_1 înregistrat înainte de efort 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea EIB a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe termen scurt efectuat la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a FEV_1 de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV_1 înregistrat inițial 17,76 min comparativ cu 27,98 min). În ambele studii clinice efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme de administrare o dată pe zi.

La pacienți cu astm bronșic indus de aspirină, tratați cu corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului (8,55% modificare a FEV_1 față de valoarea inițială comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării de β -agoniști totali față de valoarea inițială comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție. După administrare orală, montelukast este absorbit rapid. Pentru comprimatul filmat de 10 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C_{max} nu sunt influențate de un meniu standard. Siguranța

și eficacitatea au fost demonstrate în studii clinice în care comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat, indiferent de orarul alimentației.

Pentru comprimatul masticabil de 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 73% și este scăzută la 63% de un meniu standard.

După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, în condiții de repaus alimentar, C_{max} este atinsă la 2 ore. Valoarea medie a C_{max} este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a C_{min} este mai mică comparativ cu adulții cărora li se administrează comprimatul de 10 mg.

Forma farmaceutică de granule 4 mg este bioechivalentă cu comprimatul masticabil de 4 mg atunci când este administrat la adult în condiții de repaus alimentar. După administrarea granulelor de 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, C_{max} este atinsă la 2 ore. Valoarea C_{max} este aproape de 2 ori mai mare decât la adulții cărora li se administrează un comprimat de 10 mg. Asocierea de piure de mere sau a unui prânz standard la administrarea granulelor nu a avut efect important clinic asupra farmacocineticii montelukastului așa cum a fost determinat prin ASC (1225,7 comparativ cu 1223,1 ng•oră/ml cu și, respectiv, fără piure de mere și 1191,8 comparativ cu 1148,5 ng•oră/ml cu și, respectiv, fără piure de mere).

Distribuție. Montelukast se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%. Volumul aparent de distribuție al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolan cu montelukast marcat radioactiv arată o trecere minimă prin bariera hematoencefalică. În plus, la 24 ore după administrare, concentrațiile substanței marcate au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Biotransformare. Montelukast este metabolizat în mod considerabil. În studii cu doze terapeutice, concentrațiile plasmatice ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți cât și la copii.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică implicarea izoenzimelor 3A4, 2A6 și 2C9 a citocromului P450 în metabolizarea montelukastului. În baza studiilor ulterioare *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani s-a constatat că izoenzymele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 a citocromului P450 nu sunt inhibitate de montelukast la concentrațiile plasmatice terapeutice. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare. Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este 45 ml/min la adultul sănătos. După o doză orală de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale într-un interval de 5 zile și <0,2%, în urină. Coroborat cu biodisponibilitatea orală estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului și a metaboliților săi pe cale biliară.

Caracteristici la pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectare renală. Nu există date privind farmacocinetica montelukastului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9).

La administrarea unor doze crescute de montelukast (de 20 și 60 ori doza recomandată la adult), a fost observată o scădere a concentrației plasmatice de teofilină. Acest efect nu a fost observat la administrarea dozei recomandate de 10 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări biochimice serice minore ale valorilor ALAT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, care au fost de fapt tranzitorii. Semnele toxicității la animale au fost creșterea secreției de salivă, simptome gastro-intestinale, scaune moi și

dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat creșterea de >17 ori a expunerii sistemice observate la doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg și zi (>232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studii clinice la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța de reproducere la expunere sistemică depășind expunerea sistemică clinică cu mai mult de 24 ori. Într-un studiu clinic asupra fertilității efectuat la femele șobolan, a fost observată o scădere ușoară a greutateii corporale la puii acestora la doze de 200 mg/kg și zi (>69 ori expunerea sistemică clinică). În studii clinice efectuate la iepuri a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la expunere sistemică >24 ori expunerea sistemică clinică observată la doze clinice. Nu au fost observate modificări la șobolani. S-a demonstrat că montelukast traversează bariera placentară și este excretat în laptele animalelor.

Nu s-au înregistrat decese ca urmare a administrării de montelukast sodic pe cale orală, în doză unică de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m² și 30000 mg/m² la șoareci și, respectiv, șobolani), doza maximă testată. Această doză este echivalentă cu de 25000 ori doza zilnică umană recomandată la adult (baza fiind un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

La șoareci, montelukast nu a determinat fototoxicitate pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile, la doze de până la 500 mg/kg și zi (aproximativ >200 ori expunerea sistemică).

Montelukast nu s-a dovedit mutagen la testele *in vitro* și *in vivo*, nici tumorigen, la speciile de rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Hiproloză (E 463)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalat în plic din polietilenă/aluminiu/poliester sub formă de:
Cutii cu 7, 20, 28 și 30 plicuri.
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

[A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat masticabil conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 4 mg.

Excipient: aspartam (E 951) 1,2 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat masticabil.

Formă ovală, biconvexă, de culoare roz, marcat cu SINGULAIR pe o parte și cu MSD 711 pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

SINGULAIR este indicat în tratamentul astmului bronșic ca terapie asociată la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor până la moderat, care nu sunt controlați în mod corespunzător cu corticosteroizi inhalatori și la care administrarea "la nevoie" a β -agoniștilor cu acțiune scurtă nu asigură un control clinic adecvat al astmului bronșic.

De asemenea, SINGULAIR poate reprezenta o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, cu astm bronșic persistent ușor, care nu au prezentat în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.2).

SINGULAIR este indicat, de asemenea, în profilaxia astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament trebuie administrat la copii sub supravegherea unui adult. Pentru copiii care au probleme cu administrarea unui comprimat masticabil, este disponibilă o formă farmaceutică de granule (vezi RCP pentru SINGULAIR, granule, 4 mg). Doza zilnică pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani este de 1 comprimat masticabil de 4 mg, administrat seara la culcare. În ceea ce privește administrarea în raport cu alimentația, SINGULAIR trebuie luat cu 1 oră înainte sau 2 ore după masă. Nu este necesară ajustarea dozei în cadrul acestei grupe de vârstă. Forma farmaceutică SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabil nu este recomandată la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Recomandări generale. Efectul terapeutic al SINGULAIR asupra parametrilor de control ai astmului bronșic apare din prima zi de tratament. Pacienții trebuie sfătuiți să continue tratamentul cu SINGULAIR atât în perioada în care astmul bronșic este controlat, cât și în perioadele de agravare.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Doza este aceeași pentru pacienții de sex masculin și cei de sex feminin.

SINGULAIR ca o opțiune terapeutică alternativă la doze mici de corticosteroizi inhalatori în astmul bronșic persistent ușor:

Montelukast nu este recomandat sub formă de monoterapie la pacienții cu astm bronșic persistent moderat. Utilizarea montelukastului sub forma unei opțiuni terapeutice alternative la doze mici de corticosteroizi inhalatori, la copii cu astm bronșic persistent ușor, trebuie luată în considerare doar la pacienții care nu prezintă în antecedentele recente crize astmatice grave necesitând administrarea de corticosteroizi pe cale orală și care au demonstrat incapacitatea de utilizare a corticosteroizilor pe cale inhalatorie (vezi pct. 4.1). Astmul bronșic persistent ușor este definit prin simptome astmatice mai frecvente decât o dată pe săptămână, dar mai rare decât o dată pe zi, simptome nocturne mai frecvente decât de două ori pe lună, dar mai rare decât o dată pe săptămână, funcție pulmonară normală între episoade. Dacă la urmărire (de obicei într-o lună) nu se obține un control satisfăcător al astmului bronșic, trebuie evaluată necesitatea unui tratament antiinflamator suplimentar sau diferit, ținând cont de etapele de tratament în astmul bronșic. Pacienții trebuie evaluați în mod periodic în ceea ce privește controlul astmului bronșic.

SINGULAIR ca profilaxie a astmului bronșic a cărui componentă predominantă este bronhoconstricția indusă de efort, pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani:

La pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, bronhoconstricția indusă de efort poate fi manifestarea predominantă a astmului bronșic persistent care necesită tratament cu corticosteroizi inhalatori.

Pacienții trebuie evaluați după 2 până la 4 săptămâni de tratament cu montelukast. În cazul în care nu se obține un răspuns satisfăcător, trebuie luat în considerare un tratament suplimentar sau diferit.

Relația dintre tratamentul cu SINGULAIR și alte tratamente pentru astmul bronșic

În cazul în care SINGULAIR este utilizat ca terapie asociată la corticosteroizii inhalatori, tratamentul cu SINGULAIR nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi inhalatori (vezi pct. 4.4).

Sunt disponibile comprimate filmate de 10 mg pentru adulți cu vârsta de 15 ani și peste.

Sunt disponibile comprimate masticabile de 5 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani.

Sunt disponibile granule de 4 mg pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții trebuie sfătuiți să nu utilizeze niciodată montelukast pe cale orală în tratamentul crizelor de astm bronșic și să aibă la îndemână medicația de urgență corespunzătoare. În cazul apariției unei crize astmatice, trebuie utilizat un β -agonist inhalator cu acțiune scurtă. Dacă au nevoie de mai multe inhalatii de β -agoniști cu acțiune scurtă decât de obicei, pacienții trebuie să ceară sfatul medicului cât mai repede posibil.

Montelukast nu trebuie să înlocuiască brusc tratamentul cu corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie sau orală.

Nu există date care să demonstreze că dozele corticosteroizilor administrați pe cale orală pot fi reduse la administrarea în asociere a montelukastului.

Pacienții aflați în tratament cu medicamente antiastmatice, incluzând montelukast, pot prezenta în cazuri rare eozinofilie sistemică, uneori prezentând caracteristicile clinice ale vasculitei din sindromul Churg-Strauss, o afecțiune tratată frecvent cu tratament corticosteroid administrat sistemic. Aceste cazuri au fost asociate de obicei, dar nu întotdeauna, cu reducerea sau întreruperea tratamentului oral cu corticosteroid. Posibilitatea ca antagoniștii receptorilor de leukotriene să se asocieze cu apariția sindromului Churg-Strauss nu poate fi nici exclusă, nici stabilită. Medicii trebuie să fie atenți la pacienții la care apar: eozinofilie, vasculită cu erupții cutanate tranzitorii, agravare a simptomatologiei pulmonare, complicații cardiace și/sau neuropatie. Pacienții care prezintă aceste simptome trebuie reevaluați, iar schemele lor de tratament trebuie analizate.

SINGULAIR conține aspartam, o sursă de fenilalanină. Pacienții cu fenilcetonurie trebuie să țină cont că fiecare comprimat masticabil de 4 mg conține fenilalanină într-o cantitate echivalentă cu 0,674 mg fenilalanină per doză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Montelukast poate fi administrat concomitent cu alte medicamente utilizate în mod curent pentru profilaxia și tratamentul cronic al astmului bronșic. În studiile privind interacțiunile medicamentoase, doza clinică recomandată de montelukast nu a determinat efecte clinice importante asupra farmacocineticii următoarelor medicamente: teofilină, prednison, prednisolon, contraceptive orale (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadină, digoxină și warfarină.

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru montelukast a scăzut cu aproximativ 40% la subiecții la care s-a administrat tratament concomitent cu fenobarbital. Deoarece montelukast este metabolizat prin intermediul CYP 3A4, se recomandă precauție, în special la copii, la administrarea concomitentă cu inductori ai CYP 3A4 cum sunt fenitoină, fenobarbital și rifampicină.

Studiile *in vitro* au evidențiat că montelukast este un inhibitor puternic al CYP 2C8. Cu toate acestea, date dintr-un studiu clinic de interacțiune medicamentoasă utilizând montelukast și rosiglitazonă (un substrat reprezentativ al medicamentelor metabolizate în principal prin intermediul CYP 2C8) au demonstrat că montelukast nu inhibă *in vivo* CYP 2C8. De aceea, nu se anticipează ca montelukast să afecteze semnificativ metabolizarea medicamentelor care sunt metabolizate de către această enzimă (de exemplu: paclitaxel, rosiglitazonă și repaglinidă).

4.6 Sarcina și alăptarea

Utilizarea în timpul sarcinii

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare asupra sarcinii sau a dezvoltării embrionare/fetale.

Date limitate din registrele de sarcină disponibile nu indică o relație cauzală între administrarea SINGULAIR și apariția malformațiilor (de exemplu defecte ale membrilor) care au fost raportate rar în lume în experiența de după punerea pe piață.

SINGULAIR poate fi utilizat în timpul sarcinii doar dacă se consideră că este absolut necesar.

Utilizarea în timpul alăptării

Studii la șobolan au evidențiat că montelukast este excretat în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se cunoaște dacă montelukast este excretat în laptele matern.

SINGULAIR poate fi utilizat la femei care alăptează doar dacă se consideră că este absolut necesar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este de așteptat ca montelukast să afecteze capacitatea pacienților de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, pacienții au raportat somnolență sau amețeli.

4.8 Reacții adverse

Montelukast a fost evaluat în studii clinice după cum urmează:

- comprimate filmate 10 mg la aproximativ 4000 pacienți adulți cu vârsta de 15 ani și peste
- comprimate masticabile 5 mg la aproximativ 1750 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani și
- comprimate masticabile 4 mg la 851 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani.

Următoarele reacții adverse legate de administrarea medicamentului au fost raportate frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) în studii clinice la pacienți tratați cu montelukast și cu o incidență mai mare decât la pacienții tratați cu placebo:

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Pacienți adulți vârsta de 15 ani și peste (două studii clinice cu durata 12 săptămâni; n=795)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (un studiu clinic cu durata 8 săptămâni; n=201) (două studii clinice cu durata 56 săptămâni; n=615)	Pacienți copii vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani (un studiu clinic cu durata 12 săptămâni; n=461) (un studiu clinic cu durata 48 săptămâni; n=278)
Tulburări ale sistemului nervos	cefalee	cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	durere abdominală		durere abdominală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			sete

Profilul de siguranță nu s-a modificat în studiile clinice care au inclus un număr limitat de pacienți la care tratamentul a fost prelungit, până la 2 ani pentru adulți și până la 12 luni pentru pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani. În total, 502 pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani au fost tratați cu montelukast pentru cel puțin 3 luni, 338 pentru 6 luni sau mai mult și 534 pacienți pentru 12 luni sau mai mult. Profilul de siguranță nu s-a modificat nici la acești pacienți în cazul tratamentului prelungit.

În experiența de după punerea pe piață au fost raportate următoarele reacții adverse:

Tulburări hematologice și limfatice: tendință accentuată la sângerare.

Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate incluzând anafilaxie, infiltrat eozinofilic hepatic.

Tulburări psihice: tulburări ale viselor inclusiv coșmaruri, halucinații, insomnie, hiperactivitate psihomotorie (inclusiv iritabilitate, neliniște, agitație incluzând comportament agresiv și tremor), depresie, gânduri și comportament de suicid (tentativă de sinucidere) în cazuri foarte rare.

Tulburări ale sistemului nervos: amețeli, somnolență, parestezii/hipoestezie, convulsii.

Tulburări cardiace: palpitații.

Tulburări gastro-intestinale: diaree, xerostomie, dispepsie, greață, vărsături.

Tulburări hepatobiliare: creșteri ale valorilor transaminazelor serice (ALAT, ASAT), hepatită colestatică.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: angioedem, tendință la echimoze, urticarie, prurit, erupții cutanate tranzitorii, eritem nodos.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralгии, mialгии inclusiv crampe musculare.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: astenie/oboseală, stare generală de rău, edeme.

În timpul tratamentului cu montelukast la pacienții astmatici au fost raportate foarte rar cazuri de sindrom Churg-Strauss (CSS) (vezi pct. 4.4).

4.9 Supradozaj

Nu este disponibilă nicio informație specifică referitoare la tratamentul supradozajului cu montelukast. În studiile pentru astm bronșic cronic, montelukast a fost administrat pacienților adulți timp de 22 săptămâni în doze de până la 200 mg/zi, iar în studiile de scurtă durată, a fost administrat timp de aproximativ o săptămână în doze de până la 900 mg/zi, fără apariția reacțiilor adverse importante din punct de vedere clinic.

În perioada de după punerea pe piață a medicamentului și în studii clinice cu montelukast au fost raportate cazuri de supradozaj acut. Acestea includ raportări la adulți și copii cu o doză de până la 1000 mg (aproximativ 61 mg/kg la un copil cu vârsta de 42 luni). Observațiile clinice și de laborator au fost în concordanță cu profilul de siguranță constatat la pacienți adulți și copii. În majoritatea cazurilor de supradozaj nu s-au raportat reacții adverse. Reacțiile adverse cel mai frecvent observate au fost în concordanță cu profilul de siguranță al montelukastului și au inclus dureri abdominale, somnolență, sete, cefalee, vărsături și hiperactivitate psihomotorie.

Nu se cunoaște dacă montelukast este dializabil prin dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antagoniști de receptori de leucotriene

Codul ATC: R03D C03

Cisteinil-leucotrienele (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sunt eicosanoide inflamatoare puternice, eliberate de diverse celule inclusiv mastocite și eozinofile. Acești mediatori pro-astmatici importanți se leagă de receptorii de cisteinil-leucotriene (CysLT) prezenți în căile respiratorii la om și determină efecte asupra căilor aeriene inclusiv bronhoconstricție, creștere a secreției de mucus, permeabilitate vasculară și atragere de eozinofile.

Montelukast este o substanță activă pe cale orală care se leagă cu afinitate și selectivitate mare de receptorul CysLT₁. În studii clinice, montelukast inhibă la doze mici precum cele de 5 mg bronhoconstricția determinată de inhalarea LTD_4 . Bronhodilatația a fost observată la 2 ore de la administrarea orală. Efectul bronhodilatator determinat de un β -agonist a fost aditiv celui produs de montelukast. Tratamentul cu montelukast a inhibat atât faza precoce cât și cea tardivă a bronhoconstricției datorată stimulării antigenice. Comparativ cu placebo, tratamentul cu montelukast la pacienți adulți și copii a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic. Într-un studiu clinic separat, tratamentul cu montelukast a scăzut semnificativ numărul eozinofilelor din căile aeriene (evaluate în spută). La pacienți adulți și copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 14 ani, montelukast a scăzut numărul eozinofilelor din sângele periferic comparativ cu placebo, îmbunătățind în același timp controlul clinic al astmului bronșic.

În studii clinice la adulți, montelukast 10 mg administrat o dată pe zi a demonstrat, comparativ cu placebo, îmbunătățiri semnificative ale FEV₁ matinal (modificare față de valoarea inițială 10,4% comparativ cu 2,7%), debitului expirator maxim (PEFR) înainte de prânz (AM) (modificare față de valoarea inițială 24,5 l/min comparativ cu 3,3 l/min) și o reducere semnificativă a utilizării totale de β -agoniști (modificare față de valoarea inițială -26,1% comparativ cu -4,6%). Îmbunătățirea scorurilor simptomelor astmatice diurne și nocturne raportate de pacient a fost semnificativ mai bună comparativ cu placebo.

Studii clinice efectuate la adulți au demonstrat capacitatea montelukastului de a avea efect aditiv cu efectul clinic al corticosteroizilor inhalatori (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru beclametazonă administrată inhalator plus montelukast comparativ cu administrarea de beclametazonă: 5,43% comparativ cu 1,04%; utilizarea de β -agonist: -8,70% comparativ cu 2,64%). Comparativ cu beclometazonă administrată pe cale inhalatorie (200 μ g de două ori pe zi cu ajutorul

unui nebulizator) montelukast a demonstrat un răspuns inițial mai rapid, cu toate că pentru toată durata celor 12 săptămâni de studiu, beclometazona a prezentat un efect terapeutic global mai bun (modificare % față de valoarea inițială a FEV₁ pentru montelukast comparativ cu beclometazonă: 7,49% comparativ cu 13,3%; utilizarea de β -agonist: -28,28% comparativ cu -43,89%). Cu toate acestea, un procent mare de pacienți tratați cu montelukast au prezentat răspuns clinic similar cu cei tratați cu beclometazonă (de exemplu, 50% din pacienții tratați cu beclometazonă au prezentat o îmbunătățire a FEV₁ cu aproximativ 11% sau mai mult față de valoarea inițială, în timp ce aproximativ 42% din pacienții tratați cu montelukast au obținut același răspuns).

Într-un studiu clinic de 12 săptămâni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit parametrii de control ai astmului bronșic comparativ cu placebo, indiferent dacă se administrează sau nu terapie concomitentă de control (corticosteroizi inhalator/prin nebulizare sau cromoglicat de sodiu inhalator/prin nebulizare). Șaizeci de procente dintre pacienți nu erau tratați cu nicio altă terapie de control. Comparativ cu placebo, montelukast a îmbunătățit simptomatologia diurnă (incluzând tusea, wheezingul, tulburările de respirație și limitarea activității) și simptomatologia nocturnă. De asemenea, montelukast a redus utilizarea de β -agoniști „la nevoie” și administrarea de glucocorticoizi în cazul agravării astmului, comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu montelukast au beneficiat de mai multe zile fără simptome de astm decât cei tratați cu placebo. Efectul terapeutic a fost obținut după prima doză.

Într-un studiu clinic de 12 luni, controlat placebo, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani prezentând astm bronșic ușor și exacerbări episodice, montelukast 4 mg administrat o dată pe zi a redus semnificativ ($p \leq 0,001$) rata anuală a episoadelor de exacerbări astmatice (EE), comparativ cu placebo (1,60 EE comparativ cu, respectiv, 2,34 EE), [EE definite ca ≥ 3 zile consecutive cu simptomatologie diurnă necesitând administrarea de β -agoniști sau corticosteroizi (oral sau inhalator) sau spitalizarea pentru astm bronșic]. Reducerea procentuală a ratei anuale a EE a fost de 31,9%, cu un ÎI 95% de 16,9, 44,1.

Într-un studiu clinic de 8 săptămâni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, montelukast 5 mg administrat o dată pe zi a îmbunătățit semnificativ funcția respiratorie comparativ cu placebo (8,71% modificare față de valoarea inițială a FEV₁ comparativ cu 4,16%; 27,9 l/min modificare față de valoarea inițială a PEF_{AM} comparativ cu 17,8 l/min) și a redus utilizarea de β -agoniști „la nevoie” (-11,7% modificare față de valoarea inițială, comparativ cu +8,2%).

Într-un studiu clinic de 12 luni, la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani prezentând astm bronșic ușor persistent, care a urmărit compararea eficacității montelukastului cu cea a fluticazonei administrată inhalator referitor la controlul astmului, montelukast nu a fost inferior fluticazonei în ceea ce privește criteriul principal final, creșterea procentului zilelor fără simptome de astm (RFDs = rescue-free days). După o perioadă medie de tratament de 12 luni, procentul zilelor fără simptome de astm a crescut de la 61,6 la 84,0 în grupul tratat cu montelukast și de la 60,9 la 86,7 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a procentului zilelor fără simptome de astm, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă statistic (-2,8 cu un ÎI 95% de -4,7, -0,9), dar în cadrul limitei predefinite de a nu prezenta inferioritate clinică. De asemenea, atât montelukast cât și fluticazona au îmbunătățit controlul astmatic asupra parametrilor secundari evaluați după perioada de tratament de 12 luni:

FEV₁ a crescut de la 1,83 l la 2,09 l în grupul tratat cu montelukast și de la 1,85 l la 2,14 l în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind creșterea medie a FEV₁, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost -0,02 L cu un ÎI 95% de -0,06, 0,02. Creșterea medie % față de valoarea inițială a FEV₁ a fost de 0,6% în grupul tratat cu montelukast și de 2,7% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența modificărilor % medii ale FEV₁ față de valoarea inițială, utilizând metoda LS, a fost semnificativă: -2,2% cu un ÎI 95% de -3,6, -0,7.

Procentul de zile în care s-au utilizat β -agoniști a scăzut de la 38,0 la 15,4 în grupul tratat cu montelukast și de la 38,5 la 12,8 în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri privind procentul de zile în care s-au utilizat β -agoniști, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 2,7 cu un ÎI 95% de 0,9, 4,5.

Procentul de pacienți cu o criză astmatică (o criză astmatică fiind definită ca o perioadă de agravare a astmului care necesită tratament cu steroizi administrați oral, o vizită neprogramată la cabinetul

medicului, o vizită la camera de urgență sau spitalizare) a fost 32,2 în grupul tratat cu montelukast și 25,6 în grupul tratat cu fluticazonă; raportul privind diferența (Î 95%) fiind semnificativ: egal cu 1,38 (1,04, 1,84).

Procentul de pacienți care au utilizat corticosteroid administrat sistemic (în principal pe cale orală) în timpul perioadei din studiu a fost 17,8% în grupul tratat cu montelukast și 10,5% în grupul tratat cu fluticazonă. Diferența între grupuri, utilizând metoda celor mai mici pătrate (LS), a fost semnificativă: 7,3% cu un Î 95% de 2,9; 11,7.

Într-un studiu de 12 săptămâni la adulți a fost demonstrată o reducere semnificativă a bronhoconstricției induse de efort (EIB) (scădere maximă a FEV₁ de 22,33% pentru montelukast comparativ cu 32,40% pentru placebo; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV₁ înregistrat înainte de efort 44,22 min comparativ cu 60,64 min). Acest efect s-a menținut pe toată perioada de 12 săptămâni a studiului. Reducerea EIB a fost, de asemenea, demonstrată într-un studiu clinic pe termen scurt efectuat la pacienții copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani (scădere maximă a FEV₁ de 18,27% comparativ cu 26,11%; timpul până la recuperare în limita de 5% a FEV₁ înregistrat inițial 17,76 min comparativ cu 27,98 min). În ambele studii clinice efectul a fost demonstrat înainte de administrarea următoarei doze, în cadrul unei scheme de administrare o dată pe zi.

La pacienți cu astm bronșic indus de aspirină, tratați cu corticosteroizi pe cale inhalatorie și/sau orală, asocierea tratamentului cu montelukast, comparativ cu placebo, a determinat o îmbunătățire semnificativă a controlului astmului (8,55% modificare a FEV₁ față de valoarea inițială comparativ cu -1,74% și -27,78% scădere a utilizării de β-agoniști totali față de valoarea inițială comparativ cu 2,09%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție. După administrare orală, montelukast este absorbit rapid. Pentru comprimatul filmat de 10 mg, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) este atinsă la 3 ore (T_{max}) după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 64%. Biodisponibilitatea după administrare orală și C_{max} nu sunt influențate de un meniu standard. Siguranța și eficacitatea au fost demonstrate în studii clinice în care comprimatul filmat de 10 mg a fost administrat, indiferent de orarul alimentației.

Pentru comprimatul masticabil de 5 mg, C_{max} este atinsă la 2 ore după administrare la adult în condiții de repaus alimentar. Biodisponibilitatea medie după administrare orală este 73% și este scăzută la 63% de un meniu standard.

După administrarea comprimatului masticabil de 4 mg la pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, în condiții de repaus alimentar, C_{max} este atinsă la 2 ore. Valoarea medie a C_{max} este cu 66% mai mare, în timp ce valoarea medie a C_{min} este mai mică comparativ cu adulții cărora li se administrează comprimatul de 10 mg.

Distribuție. Montelukast se leagă de proteinele plasmatice în proporție de peste 99%. Volumul aparent de distribuție al montelukastului la starea de echilibru este de 8-11 litri. Studiile efectuate la șobolan cu montelukast marcat radioactiv arată o trecere minimă prin bariera hematoencefalică. În plus, la 24 ore după administrare, concentrațiile substanței marcate au fost minime în toate celelalte țesuturi.

Biotransformare. Montelukast este metabolizat în mod considerabil. În studii cu doze terapeutice, concentrațiile plasmatice ale metaboliților montelukastului sunt nedetectabile la starea de echilibru, atât la adulți cât și la copii.

Studiile *in vitro* care au folosit microzomi hepatici umani indică implicarea izoenzimelor 3A4, 2A6 și 2C9 a citocromului P450 în metabolizarea montelukastului. În baza studiilor ulterioare *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani s-a constatat că izoenzymele 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 sau 2D6 a citocromului P450 nu sunt inhibitate de montelukast la concentrațiile plasmatice terapeutice. Contribuția metaboliților la efectul terapeutic al montelukastului este minimă.

Eliminare. Clearance-ul plasmatic mediu al montelukastului este 45 ml/min la adultul sănătos. După o doză orală de montelukast marcat radioactiv, 86% din radioactivitate s-a regăsit în materiile fecale într-un interval de 5 zile și <0,2%, în urină. Coroborat cu biodisponibilitatea orală estimată a montelukastului, aceasta indică o eliminare aproape exclusivă a montelukastului și a metaboliților săi pe cale biliară.

Caracteristici la pacienți. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți vârstnici sau cu insuficiență hepatică ușoară spre moderată. Nu s-au realizat studii clinice la pacienți cu insuficiență renală. Deoarece montelukastul și metaboliții săi sunt eliminați pe cale biliară, nu se consideră necesară ajustarea dozei la pacienții cu afectare renală. Nu există date privind farmacocinetica montelukastului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh >9).

La administrarea unor doze crescute de montelukast (de 20 și 60 ori doza recomandată la adult), a fost observată o scădere a concentrației plasmatice de teofilină. Acest efect nu a fost observat la administrarea dozei recomandate de 10 mg o dată pe zi.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii privind toxicitatea la animale, au fost observate modificări biochimice serice minore ale valorilor ALAT, glucozei, fosforului și trigliceridelor, care au fost de fapt tranzitorii. Semnele toxicității la animale au fost creșterea secreției de salivă, simptome gastro-intestinale, scaune moi și dezechilibru ionic. Acestea au apărut la doze care au determinat creșterea de >17 ori a expunerii sistemice observate la doze clinice. La maimuțe, reacțiile adverse au apărut la doze de 150 mg/kg și zi (>232 ori expunerea sistemică observată la doze clinice). În studii clinice la animale, montelukast nu a afectat fertilitatea sau performanța de reproducere la expunere sistemică depășind expunerea sistemică clinică cu mai mult de 24 ori. Într-un studiu clinic asupra fertilității efectuat la femele șobolan, a fost observată o scădere ușoară a greutatei corporale la puii acestora la doze de 200 mg/kg și zi (>69 ori expunerea sistemică clinică). În studii clinice efectuate la iepuri a fost observată o incidență mai mare a osificării incomplete, comparativ cu animalele de control, la expunere sistemică >24 ori expunerea sistemică clinică observată la doze clinice. Nu au fost observate modificări la șobolani. S-a demonstrat că montelukast traversează bariera placentară și este excretat în laptele animalelor.

Nu s-au înregistrat decese ca urmare a administrării de montelukast sodic pe cale orală, în doză unică de până la 5000 mg/kg la șoareci și șobolani (15000 mg/m² și 30000 mg/m² la șoareci și, respectiv, șobolani), doza maximă testată. Această doză este echivalentă cu de 25000 ori doza zilnică umană recomandată la adult (baza fiind un pacient adult cu greutatea de 50 kg).

La șoareci, montelukast nu a determinat fototoxicitate pentru UVA, UVB sau spectrul luminii vizibile, la doze de până la 500 mg/kg și zi (aproximativ >200 ori expunerea sistemică).

Montelukast nu s-a dovedit mutagen la testele *in vitro* și *in vivo*, nici tumorigen, la speciile de rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Celuloză microcristalină
Hiproloză (E 463)
Oxid roșu de fier (E 172)
Croscarmeloză sodică
Aromă de cireș
Aspartam (E 951)
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalat în blister din poliamidă/PVC/aluminiu.

Blistere în ambalaje cu: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 și 200 comprimate.

Blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate în ambalaje cu: 49, 50 și 56 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**SINGULAIR, granule, 4 mg – Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SINGULAIR, granule, 4 mg

montelukast

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un plic cu granule conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Granule

7 x 1 plic

20 x 1 plic

28 x 1 plic

30 x 1 plic

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SINGULAIR, granule, 4 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

SINGULAIR, granule, 4 mg - Plic

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

SINGULAIR, granule, 4 mg
montelukast

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 plic

6. ALTE INFORMAȚII

{Numele Deținătorului autorizației de punere pe piață}
[A se completa la nivel național]

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**SINGULAIR 4 mg, comprimate – Cutie****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile
montelukast
Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat masticabil conține montelukast sodic, echivalent cu montelukast 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține aspartam (E 951). Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[A se completa la nivel național]

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

SINGULAIR 4 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

SINGULAIR 4 mg comprimate - Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile
montelukast

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

SINGULAIR, granule, 4 mg Montelukast

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării acestui medicament de către copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este SINGULAIR și pentru ce se utilizează
2. Înainte de utilizarea SINGULAIR
3. Cum se utilizează SINGULAIR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SINGULAIR
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SINGULAIR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

SINGULAIR este un antagonist al receptorilor pentru leucotriene care blochează efectul substanțelor numite leucotriene. Leucotrienele determină îngustarea și inflamarea căilor aeriene din plămâni. Prin blocarea leucotrienelor, SINGULAIR ameliorează simptomele de astm bronșic și ajută la controlul astmului bronșic.

Medicul dumneavoastră a prescris SINGULAIR pentru tratamentul astmului bronșic al copilului dumneavoastră, pentru prevenirea simptomelor de astm bronșic din timpul zilei și nopții.

- SINGULAIR este utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani care nu sunt controlați adecvat prin tratamentul actual și care necesită tratament suplimentar.
- De asemenea, SINGULAIR poate fi utilizat ca alternativă de tratament la corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, care nu au utilizat recent pentru astmul bronșic corticosteroizi pe cale orală și care s-au dovedit a fi incapabili să utilizeze corticosteroizi pe cale inhalatorie.
- De asemenea, SINGULAIR ajută la prevenirea îngustării căilor aeriene induse de exercițiu fizic, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste.

Medicul dumneavoastră va determina cum trebuie utilizat SINGULAIR, în funcție de simptomatologie și de severitatea astmului bronșic al copilului dumneavoastră.

Ce este astmul bronșic?

Astmul bronșic este o boală de lungă durată.

Astmul bronșic include:

- respirație dificilă determinată de îngustarea căilor aeriene. Această îngustare a căilor aeriene se agravează sau se ameliorează ca răspuns la condiții diferite.
- căi aeriene sensibile, care reacționează la numeroși stimuli cum ar fi fum de țigară, polen, aer rece sau exercițiu fizic.

- umflarea (inflamația) mucoasei care căptușește căile aeriene.

Simptomele astmului bronșic includ: tuse, respirație șuierătoare (wheezing) și senzație de constricție toracică.

2. ÎNAINTE DE UTILIZAREA SINGULAIR

Spuneți medicului dumneavoastră despre toate problemele medicale sau alergiile pe care copilul dumneavoastră le are sau le-a avut.

Nu dați SINGULAIR copilului dumneavoastră dacă

- este alergic (hipersensibil) la montelukast sau la oricare dintre celelalte componente ale SINGULAIR (vezi pct. 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE).

Aveți grijă deosebită la utilizarea SINGULAIR

- În cazul în care astmul bronșic se agravează sau respirația copilului dumneavoastră se înrăutățește anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- SINGULAIR administrat oral nu este destinat tratamentului crizelor de astm bronșic. În cazul în care apare o criză, urmați instrucțiunile pe care medicul vi le-a dat pentru copilul dumneavoastră. Întotdeauna trebuie să aveți la îndemână medicația inhalatorie de urgență a copilului dumneavoastră pentru crizele de astm bronșic.
- Este importantă utilizarea de către copilul dumneavoastră a tuturor medicamentelor pentru astm bronșic prescrise de medic. SINGULAIR nu trebuie utilizat în locul altor medicamente pentru astm bronșic pe care medicul le-a prescris pentru copilul dumneavoastră.
- În cazul în care copilul dumneavoastră utilizează medicamente anti-astmatice, țineți cont de faptul că dacă prezintă o asociere de simptome cum sunt stare asemănătoare gripei, parestezii și înțepături sau amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor, agravarea simptomelor pulmonare, și/sau erupții trecătoare pe piele, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră nu trebuie să utilizeze acid acetilsalicilic (aspirină) sau medicamente antiinflamatoare (cunoscute, de asemenea, sub denumirea de medicamente antiinflamatoare non-steroidiene sau AINS) dacă acestea îi agravează astmul bronșic.

Utilizarea altor medicamente

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează SINGULAIR sau SINGULAIR poate afecta modul în care acționează alte medicamente administrate copilului dumneavoastră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră utilizează sau a utilizat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Înainte de a începe administrarea SINGULAIR spuneți medicului dacă copilul dumneavoastră utilizează următoarele medicamente:

- fenobarbital (utilizat pentru tratamentul epilepsiei)
- fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei)
- rifampicină (utilizată pentru tratamentul tuberculozei și a altor câtorva infecții)

Utilizarea SINGULAIR cu alimente și băuturi

SINGULAIR granule poate fi administrat indiferent de momentul ingestiei de alimente.

Sarcina și alăptarea

Acest subpunct nu este aplicabil pentru SINGULAIR, granule, 4 mg deoarece acestea sunt destinate pentru utilizare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani; cu toate acestea următoarea informație este relevantă pentru substanța activă, montelukast.

Utilizarea în sarcină

Gravidele sau femeile care intenționează să devină gravide trebuie să se adreseze medicului înainte de a utiliza SINGULAIR. Medicul dumneavoastră va evalua dacă puteți utiliza SINGULAIR în timpul acestei perioade de timp.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se cunoaște dacă SINGULAIR se elimină în lapte. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a începe utilizarea SINGULAIR.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest subpunct nu este aplicabil pentru SINGULAIR, granule, 4 mg deoarece acestea sunt destinate pentru utilizare la copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani; cu toate acestea următoarea informație este relevantă pentru substanța activă, montelukast.

Nu este de așteptat ca SINGULAIR să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, răspunsurile individuale la medicație pot varia. Unele reacții adverse (cum sunt amețeli și somnolență), care au fost raportate foarte rar la administrarea SINGULAIR, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. CUM SE UTILIZEAZĂ SINGULAIR

- Acest medicament trebuie administrat copiilor sub supravegherea unui adult.
- Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze SINGULAIR în fiecare seară.
- Acesta trebuie administrat chiar dacă copilul dumneavoastră nu are simptome sau dacă are o criză de astm.
- Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze întotdeauna SINGULAIR exact așa cum v-a spus medicul. Trebuie să discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- A se administra pe cale orală

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani:

Se administrează un plic SINGULAIR, granule, 4 mg, pe cale orală, în fiecare seară.

Dacă copilul dumneavoastră utilizează SINGULAIR, asigurați-vă că nu utilizează niciun alt medicament care conține aceeași substanță activă, montelukast.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 2 ani, este disponibil SINGULAIR, granule, 4 mg. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, sunt disponibile SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile și SINGULAIR, granule, 4 mg. Forma farmaceutică SINGULAIR, granule, 4 mg, nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 luni.

Cum trebuie să-i administrez copilului meu SINGULAIR granule?

- Nu deschideți plicul decât înainte de a-l folosi.
- SINGULAIR granule poate fi administrat:
 - direct în cavitatea bucală (gură);

- SAU amestecat într-o lingură dintr-un aliment ușor, rece sau la temperatura camerei (de exemplu piure de mere, înghețată, morcovi și orez).
- Amestecați întregul conținut al unui plic de SINGULAIR granule cu o lingură dintr-un aliment ușor, rece sau aflat la temperatura camerei, având grijă ca întreaga doză să fie bine amestecată cu alimentul respectiv.
- Asigurați-vă că întreaga cantitate din amestecul de granule/aliment este administrată copilului imediat (în mai puțin de 15 minute). IMPORTANT: Nu păstrați niciodată amestec granule/aliment pentru a-l folosi mai târziu.
- SINGULAIR granule nu este destinat dizolvării în lichide. Cu toate acestea, copilul dumneavoastră poate bea lichide după ce a înghițit SINGULAIR granule.
- SINGULAIR granule poate fi administrat indiferent de momentul ingestiei de alimente.

Dacă copilul dumneavoastră utilizează mai mult decât trebuie din SINGULAIR

Anunțați imediat medicul copilului dumneavoastră pentru a-i cere sfatul.

În majoritatea raportărilor de supradozaj nu au existat reacții adverse raportate. Simptomele cel mai frecvent apărute raportate în cazul supradozajului la adulți și copii au inclus durere abdominală, somnolență, sete, dureri de cap, vărsături și hiperactivitate.

Dacă uitați să dați SINGULAIR copilului dumneavoastră

Străduiți-vă să administrați SINGULAIR așa cum a fost prescris. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră a omis să ia o doză, continuați schema de tratament obișnuită de un comprimat o dată pe zi.

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă copilul dumneavoastră încetează să utilizeze SINGULAIR

SINGULAIR poate trata astmul bronșic al copilului dumneavoastră numai pe perioada în care este utilizat.

Este important pentru copilul dumneavoastră să continue să utilizeze SINGULAIR atâta timp cât este prescris de către medic. Aceasta va ajuta la controlul astmului bronșic al copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, SINGULAIR poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studii clinice cu SINGULAIR, granule, 4 mg (întâlnite la cel puțin 1 din 100 pacienți tratați și la mai puțin de 1 din 10 copii tratați), având legătură cu administrarea SINGULAIR au fost:

- diaree
- hiperactivitate
- astm bronșic

- cruste și mâncărimi ale pielii
- erupții trecătoare pe piele

În plus, următoarele reacții adverse au fost raportate în studii clinice cu SINGULAIR 10 mg, comprimate filmate și 5 mg sau 4 mg, comprimate masticabile:

- durere abdominală
- dureri de cap
- sete

Acestea au fost în general ușoare și au apărut cu frecvență mai mare la pacienții tratați cu SINGULAIR comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (un comprimat care nu conține medicament).

În plus, în timpul punerii pe piață a medicamentului, au fost raportate următoarele:

- reacții alergice incluzând erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, care pot determina dificultate în respirație sau la înghițire, mâncărime și urticarie;
- oboseală, neliniște, agitație incluzând comportament agresiv, iritabilitate, tremor, depresie, gânduri și acțiuni de suicid (în cazuri foarte rare), amețeli, somnolență, halucinații, tulburări ale viselor inclusiv coșmaruri și tulburări de somn, senzație de înțepături și amorțeală, convulsii;
- stare de rău, dureri articulare și musculare, crampe musculare, uscăciunea gurii, greață, vărsături, indigestie, diaree, hepatită;
- tendință crescută la sângerare, vânătăi, umflături roșii, moi, sub piele, localizate cel mai frecvent pe gambe (eritem nodos), palpitații;
- edeme.

La pacienți astmatici tratați cu montelukast au fost raportate cazuri foarte rare ale unei asocieri de simptome cum sunt stare asemănătoare gripei, senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor, agravarea simptomelor pulmonare, și/sau erupții trecătoare pe piele (sindrom Churg-Strauss). Trebuie să anunțați imediat medicul dacă copilul dumneavoastră prezintă unul sau mai multe dintre aceste simptome.

Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului mai multe informații despre reacțiile adverse. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SINGULAIR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data înscrisă pe blister prin cele șase cifre după EXP. Primele două cifre indică luna; ultimele patru cifre indică anul. Acest medicament expiră la sfârșitul lunii indicate.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține SINGULAIR

- Substanța activă este montelukast. Fiecare plic cu granule conține montelukast sodic care corespunde la montelukast 4 mg.

- Celelalte componente sunt: manitol, hiproloză (E 463) și stearat de magneziu.

Cum arată SINGULAIR și conținutul ambalajului

SINGULAIR, granule, 4 mg sunt de culoare albă.

Cutii cu: 7, 20, 28 și 30 plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață și
producătorul

[A se completa la nivel național]

Informația este furnizată de către

[A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale AEE cu următoarele denumiri:

Bulgaria, Cipru, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Norvegia, Portugalia, România, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie

SINGULAIR

Italia

MONTEGEN

Acest prospect a fost aprobat în {ZZ.LL.AAAA.}

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile Montelukast

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării acestui medicament de către copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este SINGULAIR și pentru ce se utilizează
2. Înainte de utilizarea SINGULAIR
3. Cum se utilizează SINGULAIR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează SINGULAIR
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE SINGULAIR ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

SINGULAIR este un antagonist al receptorilor pentru leucotriene care blochează efectul substanțelor numite leucotriene. Leucotrienele determină îngustarea și inflamarea căilor aeriene din plămâni. Prin blocarea leucotrienelor, SINGULAIR ameliorează simptomele de astm bronșic și ajută la controlul astmului bronșic.

Medicul dumneavoastră a prescris SINGULAIR pentru tratamentul astmului bronșic al copilului dumneavoastră, pentru prevenirea simptomelor de astm bronșic din timpul zilei și nopții.

- SINGULAIR este utilizat pentru tratamentul pacienților cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani care nu sunt controlați adecvat prin tratamentul actual și care necesită tratament suplimentar.
- De asemenea, SINGULAIR poate fi utilizat ca alternativă de tratament la corticosteroizi administrați pe cale inhalatorie pentru pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, care nu au utilizat recent pentru astmul bronșic corticosteroizi pe cale orală și care s-au dovedit a fi incapabili să utilizeze corticosteroizi pe cale inhalatorie.
- De asemenea, SINGULAIR ajută la prevenirea îngustării căilor aeriene induse de exercițiu fizic, la pacienți cu vârsta de 2 ani și peste.

Medicul dumneavoastră va determina cum trebuie utilizat SINGULAIR, în funcție de simptomatologie și de severitatea astmului bronșic al copilului dumneavoastră.

Ce este astmul bronșic?

Astmul bronșic este o boală de lungă durată.

Astmul bronșic include:

- respirație dificilă determinată de îngustarea căilor aeriene. Această îngustare a căilor aeriene se agravează sau se ameliorează ca răspuns la condiții diferite.
- căi aeriene sensibile, care reacționează la numeroși stimuli cum ar fi fum de țigară, polen, aer rece sau exercițiu fizic.

- umflarea (inflamația) mucoasei care căptușește căile aeriene.

Simptomele astmului bronșic includ: tuse, respirație șuierătoare (wheezing) și senzație de constricție toracică.

2. ÎNAINTE DE UTILIZAREA SINGULAIR

Spuneți medicului dumneavoastră despre toate problemele medicale sau alergiile pe care copilul dumneavoastră le are sau le-a avut.

Nu dați SINGULAIR copilului dumneavoastră dacă

- este alergic (hipersensibil) la montelukast sau la oricare dintre celelalte componente ale SINGULAIR (vezi pct. 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE).

Aveți grijă deosebită la utilizarea SINGULAIR

- În cazul în care astmul bronșic se agravează sau respirația copilului dumneavoastră se înrăutățește anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- SINGULAIR administrat oral nu este destinat tratamentului crizelor de astm bronșic. În cazul în care apare o criză, urmați instrucțiunile pe care medicul vi le-a dat pentru copilul dumneavoastră. Întotdeauna trebuie să aveți la îndemână medicația inhalatorie de urgență a copilului dumneavoastră pentru crizele de astm bronșic.
- Este importantă utilizarea de către copilul dumneavoastră a tuturor medicamentelor pentru astm bronșic prescrise de medic. SINGULAIR nu trebuie utilizat în locul altor medicamente pentru astm bronșic pe care medicul le-a prescris pentru copilul dumneavoastră.
- În cazul în care copilul dumneavoastră utilizează medicamente anti-astmatice, țineți cont de faptul că dacă prezintă o asociere de simptome cum sunt stare asemănătoare gripei, parestezii și înțepături sau amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor, agravarea simptomelor pulmonare, și/sau erupții trecătoare pe piele, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.
- Copilul dumneavoastră nu trebuie să utilizeze acid acetilsalicilic (aspirină) sau medicamente antiinflamatoare (cunoscute, de asemenea, sub denumirea de medicamente antiinflamatoare non-steroidiene sau AINS) dacă acestea îi agravează astmul bronșic.

Utilizarea altor medicamente

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează SINGULAIR sau SINGULAIR poate afecta modul în care acționează alte medicamente administrate copilului dumneavoastră.

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră utilizează sau a utilizat recent alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Înainte de a începe administrarea SINGULAIR spuneți medicului dacă copilul dumneavoastră utilizează următoarele medicamente:

- fenobarbital (utilizat pentru tratamentul epilepsiei)
- fenitoină (utilizată pentru tratamentul epilepsiei)
- rifampicină (utilizată pentru tratamentul tuberculozei și a altor câtorva infecții)

Utilizarea SINGULAIR cu alimente și băuturi

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile nu trebuie administrat împreună cu alimente; acesta trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după ingestia de alimente.

Sarcina și alăptarea

Acest subpunct nu este aplicabil pentru SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile deoarece acestea sunt destinate pentru utilizare la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani; cu toate acestea următoarea informație este relevantă pentru substanța activă, montelukast.

Utilizarea în sarcină

Gravidele sau femeile care intenționează să devină gravide trebuie să se adreseze medicului înainte de a utiliza SINGULAIR. Medicul dumneavoastră va evalua dacă puteți utiliza SINGULAIR în timpul acestei perioade de timp.

Utilizarea în timpul alăptării

Nu se cunoaște dacă SINGULAIR se elimină în lapte. Dacă alăptați sau intenționați să alăptați trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră înainte de a începe utilizarea SINGULAIR.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest subpunct nu este aplicabil pentru SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile deoarece acestea sunt destinate pentru utilizare la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani; cu toate acestea următoarea informație este relevantă pentru substanța activă, montelukast.

Nu este de așteptat ca SINGULAIR să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, răspunsurile individuale la medicație pot varia. Unele reacții adverse (cum sunt amețeli și somnolență), care au fost raportate foarte rar la administrarea SINGULAIR, pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Informații importante privind unele componente ale SINGULAIR

SINGULAIR comprimate masticabile conțin aspartam, o sursă de fenilalanină. Dacă copilul dumneavoastră are fenilcetonurie (o boală metabolică ereditară, rară), trebuie să luați în considerare că fiecare comprimat masticabil de 4 mg conține fenilalanină (echivalent cu 0,674 mg fenilalanină într-un comprimat masticabil de 4 mg).

3. CUM SE UTILIZEAZĂ SINGULAIR

- Acest medicament trebuie administrat copiilor sub supravegherea unui adult. Pentru copiii care au probleme cu administrarea unui comprimat masticabil, este disponibilă forma farmaceutică de granule.
- Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze doar un comprimat SINGULAIR o dată pe zi, așa cum a fost prescris de către medicul dumneavoastră.
- Acesta trebuie administrat chiar dacă copilul dumneavoastră nu are simptome sau dacă are o criză de astm.
- Copilul dumneavoastră trebuie să utilizeze întotdeauna SINGULAIR exact așa cum v-a spus medicul. Trebuie să discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.
- A se administra pe cale orală

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani:

Se administrează un comprimat masticabil 4 mg zilnic, seara. SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile nu trebuie administrat împreună cu alimente; acesta trebuie administrat cu cel puțin 1 oră înainte sau 2 ore după administrarea de alimente.

Dacă copilul dumneavoastră utilizează SINGULAIR, asigurați-vă că nu utilizează niciun alt medicament care conține aceeași substanță activă, montelukast.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, este disponibil SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile și SINGULAIR, granule, 4 mg.

Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 14 ani, este disponibil SINGULAIR 5 mg, comprimate masticabile.

SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile nu este recomandat la copii cu vârsta mai mică de 2 ani.

Dacă copilul dumneavoastră utilizează mai mult decât trebuie din SINGULAIR

Anunțați imediat medicul copilului dumneavoastră pentru a-i cere sfatul.

În majoritatea raportărilor de supradozaj nu au existat reacții adverse raportate. Simptomele cel mai frecvent apărute raportate în cazul supradozajului la adulți și copii au inclus durere abdominală, somnolență, sete, dureri de cap, vărsături și hiperactivitate.

Dacă uitați să dați SINGULAIR copilului dumneavoastră

Străduiți-vă să administrați SINGULAIR așa cum a fost prescris. Cu toate acestea, în cazul în care copilul dumneavoastră a omis să ia o doză, continuați schema de tratament obișnuită de un comprimat o dată pe zi.

Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă copilul dumneavoastră încetează să utilizeze SINGULAIR

SINGULAIR poate trata astmul bronșic al copilului dumneavoastră numai pe perioada în care este utilizat.

Este important pentru copilul dumneavoastră să continue să utilizeze SINGULAIR atâta timp cât este prescris de către medic. Aceasta va ajuta la controlul astmului bronșic al copilului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui produs, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, SINGULAIR poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în studii clinice cu SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile (întâlnite la cel puțin 1 din 100 pacienți tratați și la mai puțin de 1 din 10 copii tratați), având legătură cu administrarea SINGULAIR au fost:

- durere abdominală
- sete

În plus, următoarea reacție adversă a fost raportată în studii clinice cu SINGULAIR 10 mg, comprimate filmate și 5 mg, comprimate masticabile:

- dureri de cap

Acestea au fost în general ușoare și au apărut cu frecvență mai mare la pacienții tratați cu SINGULAIR comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo (un comprimat care nu conține medicament).

În plus, în timpul punerii pe piață a medicamentului, au fost raportate următoarele:

- reacții alergice incluzând erupție trecătoare pe piele, umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului, care pot determina dificultate în respirație sau la înghițire, mâncărime și urticarie;

- oboseală, neliniște, agitație incluzând comportament agresiv, iritabilitate, tremor, depresie, gânduri și acțiuni de suicid (în cazuri foarte rare), amețeli, somnolență, halucinații, tulburări ale viselor inclusiv coșmaruri și tulburări de somn, senzație de înțepături și amorțeală, convulsii;
- stare de rău, dureri articulare și musculare, crampe musculare, uscăciunea gurii, greață, vărsături, indigestie, diaree, hepatită;
- tendință crescută la sângerare, vânătăi, umflături roșii, moi, sub piele, localizate cel mai frecvent pe gambe (eritem nodos), palpitații;
- edeme.

La pacienți astmatici tratați cu montelukast au fost raportate cazuri foarte rare ale unei asocieri de simptome cum sunt stare asemănătoare gripei, senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul brațelor și picioarelor, agravarea simptomelor pulmonare, și/sau erupții trecătoare pe piele (sindrom Churg-Strauss). Trebuie să anunțați imediat medicul dacă copilul dumneavoastră prezintă unul sau mai multe dintre aceste simptome.

Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului mai multe informații despre reacțiile adverse. Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ SINGULAIR

- A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data înscrisă pe blister prin cele șase cifre după EXP. Primele două cifre indică luna; ultimele patru cifre indică anul. Acest medicament expiră la sfârșitul lunii indicate.
- A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină și umiditate.
- Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține SINGULAIR

- Substanța activă este montelukast. Fiecare comprimat conține montelukast sodic care corespunde la montelukast 4 mg.
- Celelalte componente sunt:

Manitol, celuloză microcristalină, hiproloză (E 463), oxid roșu de fer (E 172), croscarmeloză sodică, aromă de cireșe, aspartam (E 951) și stearat de magneziu.

Cum arată SINGULAIR și conținutul ambalajului

Comprimatele masticabile SINGULAIR 4 mg sunt ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu SINGULAIR pe o parte și cu MSD 711 pe cealaltă parte.

Blistere în ambalaje cu: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 și 200 comprimate.

Blistere (perforate pentru eliberarea unei unități dozate), în ambalaje cu: 49, 50 și 56 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și producătorul

Deținătorul autorizației de punere pe piață și
producătorul

[A se completa la nivel național]

Informația este furnizată de către

[A se completa la nivel național]

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale AEE cu următoarele denumiri:

Austria, Belgia, Bulgaria, Cipru, Republica Cehă, Danemarca, Estonia, Finlanda, Germania, Grecia, Ungaria, Islanda, Irlanda, Italia, Letonia, Lituania, Luxemburg, Malta, Olanda, Norvegia, Polonia, Portugalia, România, Slovenia, Republica Slovacia, Spania, Suedia, Marea Britanie

SINGULAIR

Acest prospect a fost aprobat în {ZZ.LL.AAAA.}