

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, LIEKOVÝCH FORM, MNOŽSTIEV ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKACH, SPÔSOBOV PODÁVANIA, UCHÁDZAČOV/DRŽITEĽOV ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Rakúsko	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Rakúsko	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Belgicko	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Bulharsko	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulharsko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Bulharsko	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulharsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	SINGULAIR	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Česká republika	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Dánsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónsko	Singulair Mini 4mg	4mg	granulát	perorálne použitie	
Estónsko	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estónsko	Singulair 4mg	4mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Fínsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Nemecko	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	granulát	perorálne použitie	

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Nemecko	Dieckmann Arzneimittel GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Nemecko	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Grécko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 146 71, Grécko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Grécko	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea 146 71, Grécko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Maďarsko	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50. Maďarsko	Singulair	4mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Island	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Írsko	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Veľká Británia	Singulair Paediatric	4mg	granulát	perorálne použitie	
Írsko	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Veľká Británia	Singulair Paediatric	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Taliansko	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Taliansko	SINGULAIR	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Taliansko	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Taliansko	MONTEGEN	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Taliansko	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Taliansko	SINGULAIR	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Taliansko	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Taliansko	MONTEGEN	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Lotyšsko	SIA «Merck Sharp &Dohme Latvija» Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lotyšsko	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Lotyšsko	SIA «Merck Sharp &Dohme Latvija» Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lotyšsko	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR MINI	4 mg	granulát	perorálne použitie	

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Luxembursko	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgicko	SINGULAIR MINI	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Luxembursko	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgicko	SINGULAIR	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Veľká Británia	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	granulát	perorálne použitie	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Veľká Británia	Singulair Paediatric 4mg	4mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Holandsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem, Holandsko	Singulair Kleuter	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Nórsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Poľsko	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Poľsko	SINGULAIR 4	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Portugalsko	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte – Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalsko	Singulair Infantil	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Rumunsko	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Rumunsko	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	granulát	perorálne použitie	

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Rumunsko	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Rumunsko	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Slovinsko	Merck Sharp & Dohme Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovinsko	Singulair 4 mg zvečljive tablete	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Slovenská republika	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holandsko	SINGULAIR 4 mg	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Španielsko	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Španielsko	Singulair 4 mg granulado	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Španielsko	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Španielsko	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>(Vymyslený) názov</u>	<u>Množstvo účinnej látky</u>	<u>Lieková forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>	<u>Obsah (koncentrácia)</u>
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	granulát	perorálne použitie	
Švédsko	Merck Sharp & Dohme B.V. Postbox 581, Waarderweg 39 NL-2031 BN, Haarlem Holandsko	Singulair	4 mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Singulair Paediatric Granules	4mg	granulát	perorálne použitie	
Veľká Británia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Veľká Británia	Singulair Paediatric Chewable Tablets	4mg	žuvacie tablety	perorálne použitie	4 mg

PRÍLOHA II

**ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNE CHARAKTERISTICKÝCH
VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSOMNEJ INFORMÁCII PRE
POUŽÍVATEĽOV**

ODBORNÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN ODBORNÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU SINGULAIR A SÚVISIACICH NÁZVOV (POZRI PRÍLOHU I)

Tento postup preskúmania sa snažil o harmonizáciu informácií o lieku pre žuvacie tablety Singulair 4 mg a perorálne granuly 4 mg s indikáciami už schválenými pre deti vo veku 2-5 rokov a 6 mesiacov až 2 roky v postupoch vzájomného uznávania, kde Fínsko pôsobilo ako referenčný členský štát. Súčasne modul 3 aktualizovaný držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh bol v tomto postupe preskúmania aktualizovaný na formát CTD.

Účinná látka v liekoch Singulair je montelukast sodný. Je to antagonist receptoru leukotriénu-1. Montelukast sodný bol používaný na prídavnú liečbu (súbežne s inhalovanými steroidmi) a na zabránenie zúženia dýchacích ciest vyvolaného telesnou námahou.

Liekové formy pre pediatrické použitie, žuvacie tablety 4 mg a perorálne granuly 4 mg sa dodávali od roku 2000, resp. roku 2002. Od roku 2002 indikácie postupu vzájomného uznávania zahŕňali vo výnimočných prípadoch aj monoterapiu pediatrických foriem 4 mg v liečbe miernej astmy, t.j. vtedy, ak sa nedajú použiť inhalované kortikosteroidy.

Žuvacie tablety Singulair 4 mg sa dodávajú vo všetkých terajších členských štátoch EÚ (a na IS a v NO), okrem FR, od schválenia udeleného v postupe vzájomného uznávania v roku 2000. Perorálne granuly Singulair 4 mg boli v postupe vzájomného uznávania v roku 2002 schválené 16 členskými štátmi (neboli schválené štátmi AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK). Povolenie na uvedenie lieku na trh bolo tejto forme udelené aj na IS a v NO.

Kvalita

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol harmonizované moduly 3 vo formáte CTD pre granuly Singulair 4 mg a žuvacie tablety 4 mg. Držiteľ povolenia na uvedenie lieku navyše predložil návrh na harmonizované chemicko-farmaceutické časti SPC a písomnej informácie pre používateľov.

Harmonizácia SPC

Držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh vybral tie časti, ktoré znamenali dôležité rozdiely a vymedzovali rozsah harmonizácie v rámci celého postupu preskúmania. Všetky ostatné časti SPC budú harmonizované tak, ako je schválené v postupe vzájomného uznávania.

Na harmonizáciu boli predložené tieto časti SPC: 4.1 Terapeutické indikácie, 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania, 4.3 Kontraindikácie, 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní, 4.8 Nežiaduce účinky a 6.5 Čas použiteľnosti.

SPC navrhnuté držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh boli tie, ktoré boli schválené v postupe vzájomného uznávania v „starých“ členských štátoch a v CY a na IS. Indikácie uvedené v týchto SPC sú najviac obmedzujúce spomedzi schválených indikácií v členských štátoch EÚ a sú schválené vo väčšine krajín.

Okrem toho, posledný postup zmeny bol ukončený dňa 10. septembra 2007 a SPC, ktoré boli potom schválené, zodpovedajú návrhom držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh v tomto postupe preskúmania.

Klinická účinnosť: Prídavné použitie

Singulair je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná terapia u tých pacientov s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí sú nedostatočne liečení inhalovanými kortikosteroidmi a u ktorých krátko pôsobiaci β -agonisti „podľa potreby“ poskytujú nedostatočnú klinickú liečbu astmy pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov.

Žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol podpornú dokumentáciu pre túto indikáciu perorálnych granúl 4mg u detí vo veku 6 mesiacov až 2 roky na základe farmakokinetických údajov PN 136/138, podporných bezpečnostných údajov PN 176 a extrapolácie účinnosti na túto vekovú skupinu z účinnosti preukázanej u starších detí (vo veku 2-5 rokov a 6-14 rokov) podľa návodu ICH E11. Ďalej boli pre obe formy 4mg perorálnych granúl a žuvacích tabliet predložené správy o účinnosti z dvoch klinických štúdií (P176 a P072-02, dvojito zaslepených, randomizovaných s paralelnými skupinami a kontrolovaných voči placebo). Montelukast ukázal zlepšenie v premenných astmy v porovnaní s placebom. Účinok montelukastu na astmu bol nízky, ale zhodný v rámci celého spektra premenných, a v súlade s výsledkami získanými zo štúdií na dospelých a starších deťoch.

Žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa tiež odvolal na pôvodnú žiadosť týkajúcu sa filmom obalenej tablety 10 mg a žuvacej tablety 5 mg, ktorá uvádza výsledky z dvoch klinických štúdií kontrolovaných voči placebo u viac ako 1600 dospelých pacientov s miernou až stredne závažnou astmou. U montelukastu (10 mg raz denne pred spánkom) bolo preukázané, že zlepšuje funkcie dýchacích orgánov, znižuje symptómy astmy a použitie beta-agonistov a zlepšuje kvalitu života pri porovnaní s placebom. V troch štúdiách kontrolovaných voči účinnému lieku sa účinok montelukastu (10 mg raz denne) u temer 1000 dospelých pacientov s miernou až stredne závažnou astmou ukázal byť lepší ako pri placebe, ale nižší ako pri inhalovanom beklometazón dipropionáte (400 µg/deň).

Žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa tiež odvolal na pôvodnú žiadosť týkajúcu sa žuvacej tablety 5 mg a na výsledky štúdie 336 pediatrických pacientov (vo veku 6 až 14 rokov). U montelukastu (5 mg raz denne) bolo preukázané, že jeho protiastmatický účinok bol väčší ako účinok dosiahnutý s placebom. Neexistovali však údaje zo štúdií porovnávajúcich montelukast s liekmi účinnými u pediatrických pacientov.

Vzhľadom na to, že údaje o účinnosti od 6 mesačných až 2 ročných detí sa nepovažovali za veľmi presvedčivé, výbor CHMP požadoval, aby žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol podrobnejší pokyn v časti 4.2 o tom, ako by sa liečebný účinok mal sledovať a hodnotiť. Nakoniec bola prijatá táto výsledná revízia časti 4.2 SPC pre perorálne granuly Singulair 4 mg:

Údaje o účinnosti z klinických skúšaní u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky s pretrvávajúcou astmou sú obmedzené. Pacienti by mali byť hodnotení z hľadiska odpovede na montelukast po 2 až 4 týždňoch. Ak sa zistí, že odpoveď nie je, liečba má byť zastavená.

Následne bola revidovaná časť 4.4 pre perorálne granuly Singulair 4 mg tak, aby obsahovala toto znenie:

Diagnózu pretrvávajúcej astmy u veľmi malých detí (6 mesiacov – 2 roky) má stanoviť pediatrický lekár alebo pľúcny lekár.

Po starostlivom zvažovaní výbor CHMP usúdil, že klinické údaje na podporu prídavnej terapie u veľmi malých detí sú dostatočné na schválenie, pričom vzal do úvahy, že táto lieková forma bola schválená na použitie u detí vo veku 6 mesiacov až 2 roky v približne 52 krajinách, vrátane 17 z 27 členských štátov Európskej únie (prvé schválenie v roku 2002) plus Island a Nórsko. V hlasovaní po ústnom vysvetlení žiadateľom/ držiteľom povolenia na uvedenie lieku na trh bola väčšina výboru CHMP (26+2 pozitívnych, 3 negatívne hlasy) v prospech prijatia indikácie podľa návrhu žiadateľa/ držiteľa povolenia na uvedenie lieku na trh, včítane liečby veľmi malých pacientov (vo veku 6 mesiacov až 2 roky) pri stanovení diagnózy pretrvávajúcej astmy.

Preto sa výbor CHMP zhodol na tejto navrhovanej indikácii pre žuvacie tablety 4 mg:

„SINGULAIR je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná terapia u tých 2 až 5 ročných pacientov s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí sú nedostatočne liečení inhalovanými kortikosteroidmi a u ktorých krátko pôsobiaci β -agonisti „podľa potreby“ poskytujú nedostatočnú klinickú liečbu astmy“.

Výbor CHMP sa zhodol na tejto navrhovanej indikácii pre perorálne granuly 4mg:

„SINGULAIR je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná terapia u tých 6 mesačných až 5 ročných pacientov s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí sú nedostatočne liečení inhalovanými kortikosteroidmi a u ktorých krátko pôsobiaci β -agonisti „podľa potreby“ poskytujú nedostatočnú klinickú liečbu astmy“.

Klinická účinnosť: Monoterapia astmy

Singulair môže byť aj alternatívnou možnosťou liečby k nízкодávkovým inhalovaným kortikosteroidom pre pacientov (4 mg perorálne granuly, žuvacie tablety : 2 až 5 ročných) s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí nemali nedávno vážne záchvaty astmy vyžadujúce si použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalované kortikosteroidy.

Boli predložené výsledky z dvoch dlhodobých štúdií na podporu indikácie ako monoterapie. Obe štúdie boli dvojito zaslepené, randomizované, s paralelnými skupinami. Štúdia P910 (doba liečby 52 týždňov) bola vykonaná u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov, štúdia P907 u pacientov vo veku 2 až 6 rokov. Výsledky štúdie P910 naznačujú, že pri montelukaste sa pri liečbe pediatrických pacientov s miernou pretrvávajúcou astmou dá dosiahnuť rovnako dobrý pomer prínosov a rizík ako pri inhalovanom flutikasone. Liečebný účinok montelukastu je nižší ako účinok flutikasonu, ale tento rozdiel je príliš malý nato, aby mohol byť klinicky závažný, a môže byť kompenzovaný lepšou spoluprácou pacienta (compliance) pri perorálnom podávaní montelukastu raz denne v porovnaní s inhaláciou flutikasonu dvakrát za deň. Chýbajúci vplyv na rýchlosť rastu svedčí tiež v prospech montelukastu. Výsledky štúdie P907 preukázali vyššiu účinnosť ako pri placebe.

Čo sa týka nedostatku údajov o účinnosti pre túto indikáciu u pacientov mladších ako 2 roky, výbor CHMP konzultoval s Pediatrickým výborom otázku extrapolácie údajov zo štúdií vykonávaných u starších pediatrických pacientov pre zhodnotenie bezpečnosti/ účinnosti montelukastu u veľmi mladých pediatrických pacientov. Pediatrický výbor opierajúc svoje rozhodnutie o pediatrickú príručku GINA 2006 a zásah odborníkov usúdil, že vzhľadom na nedostatok klinických údajov u pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky s astmou, farmakokinetické údaje od pacientov 2 až 5 ročných s diagnostikovanou astmou sa nedajú extrapolovať na mladších pacientov s rovnakými symptómami vo veku 6 mesiacov – 2 roky. Dýchavičnosť pozorovaná u mladšej vekovej skupiny by sa dala pripisovať mnohým diagnózam (vírusová infekcia, RSV bronchiolitída alebo skoré symptómy klasickej astmy). Preto Pediatrický výbor vyjadril potrebu vykonať štúdie kvôli presnej definícii patientskej populácie, ktorá by mala dostávať montelukast sodný na liečbu miernej pretrvávajúcej astmy.

Žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh sa však dožaduje len udržania indikácie pre montelukast ako monoterapiu u miernej až stredne závažnej pretrvávajúcej astmy u detí vo veku 2 až 5 rokov. Preto sa výbor CHMP zhodol na tejto navrhovanej indikácii pre žuvacie tablety 4 mg a perorálne granuly 4 mg:

„Singulair môže byť aj alternatívnou možnosťou liečby k nízкодávkovým inhalovaným kortikosteroidom pre pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou pretrvávajúcou astmou, ktorí nemali nedávno vážne záchvaty astmy vyžadujúce si použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalované kortikosteroidy“.

Klinická účinnosť: Astma vyvolaná fyzickou námahou

Singulair je tiež indikovaný ako prevencia astmy, ktorej predominantnou zložkou je zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou.

V dvojito zaslepených randomizovaných štúdiách bolo tiež preukázané, že protiastmatický účinok montelukastu sa dá preukázať u dospelých s astmou vyvolanou telesnou námahou. Tento účinok bol pozorovaný počas 12 týždňov terapie. Na tento účinok nemali vplyv ani pohlavie ani rasa. V malej štúdií s 27 pediatrickými pacientmi bolo tiež preukázané, že sa javí, akoby montelukast chránil pediatrických pacientov proti zúženiu dýchacích ciest vyvolanému telesnou námahou. Táto indikácia s ohľadom na mladších pediatrických pacientov je založená hlavne na tých údajoch, ktoré berú do úvahy farmakokinetiku montelukastu (rýchla absorpcia) a údaje u dospelých, ktoré preukazujú rýchly nábeh účinku.

Keďže obmedzenie aktivity spôsobené astmou je ťažké hodnotiť u veľmi mladých detí (mladších ako 2 roky), žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh revidoval túto indikáciu tak, aby sa vzťahovala len na deti vo veku 2 alebo viac rokov. Preto je výsledná revidovaná indikácia pre žuvacie tablety 4 mg a perorálne granuly 4 mg takáto:

„Singulair je tiež indikovaný u pacientov od 2 rokov a starších ako prevencia astmy, ktorej predominantnou zložkou je zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou“.

Výbor CHMP ďalej požiadal, aby žiadateľ/ držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh poskytol v časti 4.2 podrobnejší pokyn k tomu, ako by sa liečebný účinok mal sledovať a hodnotiť. Preto bolo pre časť 4.2 SPC pre žuvacie tablety 4 mg a perorálne granuly 4 mg prijaté takéto znenie:

SINGULAIR u pacientov vo veku 2 až 5 rokov ako prevencia astmy, ktorej predominantnou zložkou je zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou.

U pacientov vo veku 2 až 5 rokov zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou môže byť tiež predominantným prejavom pretrvávajúcej astmy, ktorá vyžaduje liečbu inhalovanými kortikosteroidmi. Pacienti by mali byť hodnotení po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom. Ak sa nedosiahne uspokojivá odpoveď, treba zvážiť ďalšiu alebo inú terapiu.“

ODÔVODNENIE ÚPRAV V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, OZNAČENÍ NA OBALE A PÍSMONEJ INFORMÁCII PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- obsahom postupu preskúmania bola harmonizácia súhrnov charakteristických vlastností lieku, označenia obalu, písomnej informácie pre používateľov a modulu 3,
- súhrny charakteristických vlastností, označenie obalu, písomná informácia pre používateľov a modul 3 navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh boli hodnotené na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor CHMP usúdil, že povolenie na uvedenie lieku na trh by mohlo byť harmonizované pre granuly Singulair 4mg (predtým známe ako perorálne granuly) pre pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov pre tieto indikácie:

- SINGULAIR je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná terapia u tých 6 mesačných až 5 ročných pacientov s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí sú nedostatočne liečení inhalovanými kortikosteroidmi a u ktorých krátko pôsobiaci β -agonisti poskytujú nedostatočnú klinickú liečbu astmy.
- SINGULAIR môže byť aj alternatívnou možnosťou liečby k nízкодávkovým inhalovaným kortikosteroidom pre 2 až 5 ročných pacientov s miernou pretrvávajúcou astmou, ktorí nemali nedávno vážne záchvaty astmy vyžadujúce si použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalované kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

- SINGULAIR je tiež indikovaný u pacientov od 2 rokov a starších ako prevencia astmy, ktorej predominantnou zložkou je zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou.

- výbor CHMP usúdil, že povolenie na uvedenie lieku na trh by mohlo byť harmonizované pre žuvacie tablety Singulair 4mg pre pacientov vo veku 2 až 5 rokov pre tieto indikácie:

- SINGULAIR je indikovaný na liečbu astmy ako prídavná terapia u tých 2 až 5 ročných pacientov s miernou až stredne závažnou pretrvávajúcou astmou, ktorí sú nedostatočne liečení inhalovanými kortikosteroidmi a u ktorých krátko pôsobiaci β -agonisti „podľa potreby“ poskytujú nedostatočnú klinickú liečbu astmy.
- SINGULAIR môže byť aj alternatívnou možnosťou liečby k nízкодávkovým inhalovaným kortikosteroidom pre 2 až 5 ročných pacientov s miernou pretrvávajúcou astmou, ktorí nemali nedávno vážne záchvaty astmy vyžadujúce si použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalované kortikosteroidy (pozri časť 4.2).
- SINGULAIR je tiež indikovaný u pacientov od 2 rokov a starších ako prevencia astmy, ktorej predominantnou zložkou je zúženie dýchacích ciest vyvolané telesnou námahou.

Výbor CHMP odporučil doplnenie povolenia(i) na uvedenie na trh pre Singulair a súvisiace názvy (pozri prílohu I), pre ktoré sa v prílohe III nachádza súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a informácia pre používateľov.

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SINGULAIR 4 mg granulát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedno vrečko granulátu obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát.

Biely granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SINGULAIR je indikovaný v liečbe astmy ako prídavná terapia u tých pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov s miernou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie „podľa potreby“ β -agonistov s krátkodobým účinkom nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

SINGULAIR môže byť tiež alternatívnou možnosťou liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov u pacientov s miernou perzistujúcou astmou vo veku 2 až 5 rokov, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažné astmatické záchvaty, ktoré si vyžadovali použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

SINGULAIR je tiež indikovaný v profylaxii astmy vo veku od 2 rokov a viac, ktorej hlavnou zložkou je námahová bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého. Dávka pre pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov je jedno vrečko 4-mg granulátu denne, ktoré sa má užiť večer. Pre túto vekovú skupinu nie je potrebná úprava dávkovania. Údaje o účinnosti z klinických skúšok u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky s perzistentnou astmou sú obmedzené. U pacientov sa má po 2 až 4 týždňoch vyhodnotiť odpoveď na liečbu montelukastom. Ak sa pozoruje nedostatočná odpoveď, liečba sa má ukončiť. SINGULAIR 4 mg granulát sa neodporúča deťom mladším ako 6 mesiacov.

Podávanie granulátu SINGULAIR

SINGULAIR granulát sa môže podávať buď priamo do úst alebo sa môže zmiešať s lyžicou polotuhej stravy (napr. jablkové pyré, zmrzlina, mrkva a ryža), ktorá je chladná alebo má izbovú teplotu. Vrečko sa má otvoriť až tesne pred použitím. Po otvorení vrečka sa musí celá dávka granulátu SINGULAIR okamžite podať (v priebehu 15 minút). Ak sa SINGULAIR granulát zmieša s jedlom, nesmie sa uchovávať na neskoršie použitie. SINGULAIR granulát sa nemá podávať rozpustený v tekutine. Následne po užití sa však môže tekutinou zapíť. SINGULAIR granulát sa môže užívať bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Všeobecné odporúčania. Terapeutický účinok lieku SINGULAIR na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní lieku SINGULAIR, keď je ich astma kontrolovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia.

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo miernym až stredne ťažkým hepatálnym poškodením nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkým hepatálnym poškodením. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

SINGULAIR ako alternatívna možnosť liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre miernu perzistujúcu astmu

Montelukast sa neodporúča ako monoterapia u pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej liečebnej možnosti k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre deti vo veku 2 až 5 rokov s miernou perzistujúcou astmou sa má zvážiť len u tých pacientov, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažný astmatický záchvat, ktorý si vyžadoval použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa dokázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.1). Mierna perzistujúca astma je definovaná ako astmatické symptómy vyskytujúce sa viac ako jedenkrát týždenne, ale menej ako jedenkrát za deň, nočné symptómy viac ako dvakrát za mesiac, ale menej ako jedenkrát týždenne, s normálnou pľúcnou funkciou medzi epizódami. Ak pri ďalšom vyšetrení nie je dosiahnutá dostatočná kontrola astmy (zvyčajne v priebehu jedného mesiaca), má sa prehodnotiť potreba prídavnej alebo odlišnej protizápalovej liečby na základe postupného systému terapie astmy. U pacientov sa má pravidelne vyhodnocovať kontrola astmy.

SINGULAIR ako profylaxia astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, u ktorých je predominantnou zložkou námahová bronchokonstrikcia

U pacientov vo veku 2 až 5 rokov môže byť predominantnou manifestáciou perzistentnej astmy námahová bronchokonstrikcia, čo si vyžaduje liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom je treba pacientov zhodnotiť. Ak nie je dosiahnutá dostatočná odpoveď, má sa zvážiť prídavná alebo odlišná liečba.

Terapia liekom SINGULAIR vo vzťahu k inej liečbe astmy

Keď je liečba liekom SINGULAIR použitá ako prídavná terapia k inhalačným kortikosteroidom, SINGULAIR nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pre dospelých vo veku 15 rokov a starších sú k dispozícii 10-mg filmom obalené tablety.

Pre pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sú k dispozícii 5-mg žuvacie tablety.

Pre pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov sú k dispozícii ako alternatívna lieková forma 4-mg žuvacie tablety.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diagnózu perzistentnej astmy má u veľmi malých detí (6 mesiacov – 2 roky) stanoviť pediater alebo pneumológ.

Pacienti majú byť informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby na tento účel pri sebe mali k dispozícii svoju zvyčajnú vhodnú záchrannú liečbu. Ak dôjde k akútne mu záchvatu, má sa použiť inhalačný β -agonista s krátkodobým účinkom. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií β -agonistu s krátkodobým účinkom než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojím lekárom.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii údaje, ktoré by preukazovali, že pri súbežnom užívaní s montelukastom je možné znížiť dávky perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami vrátane montelukastu vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy sprevádzaná klinickými znakmi vaskulitídy zhodujúcimi sa s Churg-Strausovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou terapiou. Tieto prípady boli zvyčajne, ale nie vždy, spojené so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej terapie. Možnosť, že antagonisti leukotriénových receptorov môžu byť spojené so vznikom Churgovho-Strausovej syndrómu sa nedá ani vylúčiť ani preukázať. V prípade výskytu eozinofílie, vaskulitickej vyrážky, zhoršenia pľúcnych príznakov, srdcových komplikácií a/alebo neuropatie majú lekári venovať svojim pacientom zvýšenú pozornosť. Pacienti, u ktorých dôjde k vzniku týchto symptómov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné režimy.

4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast sa môže podávať spolu s inými liekmi rutinne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa zmenšila približne o 40 % u ľudí, ktorým sa súbežne podával fenobarbital. Vzhľadom na to, že sa montelukast metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, pri podávaní montelukastu súbežne s induktormi CYP 3A4, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín je najmä u detí potrebná opatrnosť.

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (skúšobný substrát reprezentujúci lieky primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) však preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid.)

4.6 Gravidita a laktácia

Použitie počas gravidity

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na graviditu alebo na embryonálny/fetálny vývoj.

Obmedzené údaje z dostupných databáz gravidity nepoukazujú na kauzálnu súvislosť medzi liekom SINGULAIR a malformáciami (t.j. defektmi končatín), ktoré boli zriedkavo hlásené po celosvetovom uvedení lieku do praxe.

SINGULAIR sa môže užívať počas gravidity, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

Použitie počas laktácie

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa montelukast vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Dojčiace matky môžu užívať SINGULAIR, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepredpokladá sa, že montelukast bude ovplyvňovať schopnosť pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Vo veľmi zriedkavých prípadoch však pacienti hlásili ospalosť alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast sa v klinických štúdiách hodnotil nasledovne:

- 10-mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých pacientov vo veku 15 rokov a starších,
- 5-mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov,
- 4-mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov a
- 4-mg granulát u 175 pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky.

Nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom boli v klinických štúdiách u pacientov liečených montelukastom hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s väčšou incidenciou ako u pacientov liečených placebom:

Trieda orgánových systémov	Dospelí pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 mesiacov až 2 roky (jedna 6-týždňová štúdia; n=175)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy		hyperkinézia
Ochorenia dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				astma
Poruchy a ochorenia gastro-intestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha	hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Ekzematická dermatitída, vyrážka
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			smäd	

Pri predĺženej liečbe v klinických skúškach s obmedzeným množstvom pacientov až do 2 rokov u dospelých pacientov a až do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sa bezpečnostný profil nezmenil.

Súhrnne bolo montelukastom liečených 502 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov minimálne po dobu 3 mesiacov, 338 po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri predĺženej liečbe sa u týchto pacientov rovnako bezpečnostný profil nezmenil. Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky sa pri liečbe až do 3 mesiacov nezmenil.

Po uvedení lieku do praxe boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Ochorenia krvi a lymfatického systému: zvýšený sklon ku krvácaniu.

Poruchy imunitného systému: reakcie precitlivenosti vrátane anafylaxie, hepatálna eozinofilová infiltrácia.

Psychiatrické poruchy a ochorenia: poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, halucinácie, insomnie, psychomotorická hyperaktivita (vrátane podráždenosti, nepokoja, agitovanosti zahŕňajúcej agresívne správanie a tremoru), depresia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita) vo veľmi zriedkavých prípadoch.

Poruchy nervového systému: závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, záchvat.

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti: palpitácie.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, nauzea, vracanie.

Ochorenia pečene a žľazových ciest: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST), cholestatická hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: angioedém, podliatina, urtikária, pruritus, vyrážka, erythema nodosum.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania: asténia/únava, nevoľnosť, edém. Počas liečby montelukastom bol u astmatických pacientov vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásený Churg-Straussovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom. V dlhodobých štúdiách astmy sa montelukast podával dospelým pacientom v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Po uvedení lieku do praxe a v klinických štúdiách s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne 61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne nálezy sa zhodovali s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. U väčšiny hlásených prípadov predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú heperaktivitu.

Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonista leukotriénových receptorov

ATC kód: R03D C03

Cysteinylleukotriény (LTC₄, LTD₄, LTE₄) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinylleukotriénové receptory (CysLT), ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a majú účinky na dýchacie cesty zahŕňajúce bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, cievnu permeabilitu a mobilizáciu eozinofilov.

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD₄ už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β-agonistom bol aditívny k bronchodilatácii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala ranú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 až 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil klinickú kontrolu astmy.

V štúdiách u dospelých pacientov preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV₁ (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % vs. 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania β -agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1 % vs. -4,6 %). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných astmatických príznakov bolo signifikantne väčšie ako pri placebe.

Štúdie u dospelých pacientov preukázali schopnosť montelukastu prispieť ku klinickému účinku inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV₁ v % oproti východiskovej hodnote pre inhalačný beklometazón plus montelukast oproti beklometazónu: 5,43 % oproti 1,04 %; použitie β -agonistu: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 μ g dvakrát denne s nadstavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote pre montelukast oproti beklometazónu: 7,49 % oproti 13,3 %; použitie β -agonistu: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobné klinické odpovede (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV₁ o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu a zároveň približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 8-týždňovej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,71 % vs. 4,16 %; zmena dopoludňajšieho PEFR oproti východiskovej hodnote 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) a znížil použitie β -agonistu „podľa potreby“ (zmena oproti východiskovej hodnote -11,7 % vs. +8,2 %).

V 12-mesačnej štúdii porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inhalačným flutikazónom na kontrolu astmy u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov s miernou perzistujúcou astmou nebol montelukast menej účinný v porovnaní s flutikazónom pri zvyšovaní percenta dní bez záchranej astmatickej terapie (rescue-free days, RFD), čo bol primárny cieľový ukazovateľ. Počas 12-mesačnej doby liečby sa priemerné percento astma RFD zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine s montelukastom a zo 60,9 na 86,7 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) vo zvýšení percenta astma RFD bol štatisticky významný (-2,8 s 95% IS -4,7; -0,9), ale v rámci limitu, ktorý bol vopred definovaný ako klinicky nie menej účinný.

Montelukast aj flutikazón tiež zlepšili kontrolu astmy podľa sekundárnych premenných hodnotených počas 12-mesačnej doby trvania liečby:

FEV₁ sa zvýšil z 1,83 l na 2,09 l v skupine s montelukastom a z 1,85 l na 2,14 l v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) zvýšenia FEV₁ bol -0,02 l s 95 % IS -0,06; 0,02. Priemerný nárast oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol 0,6 % v liečebnej skupine s montelukastom a 2,7 % v liečebnej skupine s flutikazónom. Rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v zmene oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol signifikantný: -2,2 % s 95 % IS -3,6; -0,7.

Percento dní s použitím β -agonistu kleslo z 38,0 na 15,4 v skupine s montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v percente dní s použitím β -agonistu bol signifikantný: 2,7 s 95 % IS 0,9; 4,5.

Percento pacientov s astmatickým záchvatom (astmatický záchvat definovaný ako obdobie zhoršenia astmy, ktoré si vyžiadalo liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu ambulancie lekára, pohotovosti alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine s montelukastom a 25,6 v skupine s flutikazónom; miera pravdepodobnosti (95 % IS) bola významná: rovná 1,38 (1,04; 1,84).

Percento pacientov, ktorí použili systémové (hlavne perorálne) kortikosteroidy počas trvania štúdie, bolo 17,8 % v skupine s montelukastom a 10,5 % v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel priemerov najmenších štvorcov bol signifikantný: 7,3 % s 95 % IS 2,9; 11,7.

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov zlepšil montelukast 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom ukazovatele kontroly astmy bez ohľadu na

súbežnú terapiu kontrolórom (kortikosteroidy na inhaláciu/rozprašovanie alebo dinátriumkromoglykát na inhaláciu/rozprašovanie). Šesťdesiat percent pacientov neužívalo inú terapiu kontrolórmí. Montelukast v porovnaní s placebom zlepšil denné príznaky (zahŕňajúce kašeľ, piskot, ťažkosti s dýchaním a obmedzenie aktivity) a nočné príznaky. Montelukast v porovnaní s placebom znížil tiež užívanie β -agonistov „podľa potreby“ a záchrannú terapiu kortikosteroidmi pri zhoršení astmy. Pacienti užívalí montelukast boli viac dní bez astmy ako pacienti, ktorí užívali placebo. Terapeutický účinok sa dosiahol po prvej dávke.

V 12-mesačnej placebom kontrolovanej štúdií u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizodickými exacerbáciami montelukast v dávke 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne ($p \leq 0,001$) znížil ročnú mieru epizód exacerbácie astmy (exacerbation episodes, EE) (1,60 EE oproti 2,34 EE), [EE definované ako ≥ 3 po sebe idúce dni s dennými príznakmi vyžadujúcimi použitie β -agonistu alebo kortikosteroidov (perorálne alebo inhalačné) alebo hospitalizáciu z dôvodu astmy]. Percentuálne zníženie ročnej miery EE bolo 31,9 %, s 95 % IS 16,9; 44,1.

Účinnosť montelukastu je u pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky podporená extrapoláciou z preukázanej účinnosti u pacientov s astmou vo veku 2 rokov a starších a je založená na podobných farmakokinetických údajoch, ako aj na predpoklade, že priebeh ochorenia, patofyziológia a účinok lieku sú v týchto populáciách značne podobné.

Významný pokles bronchokonstrikcie vyvolanej telesnou námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bol preukázaný v 12-týždňovej štúdií u dospelých (maximálny pokles FEV₁ 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5% bol 44,22 min pre montelukast oproti 60,64 min pre placebo). Tento účinok bol konzistentný počas celých 12 týždňov trvania štúdie. Pokles EIB sa preukázal aj v krátkodobej štúdií u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5% bol 17,76 min pre montelukast oproti 27,98 min pre placebo). V oboch štúdiách sa účinok preukázal na konci dávkovacieho intervalu jedenkrát denne.

U astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú súbežne užívajúcich inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy viedla liečba montelukastom v porovnaní s placebom k signifikantnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,55 % vs. -1,74 % a pokles celkového použitia β -agonistov oproti východiskovej hodnote -27,78 % vs. 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia. Montelukast sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Po podaní 10-mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná strava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max} . Bezpečnosť a účinnosť sa dokázala v klinických štúdiách, kde sa 10-mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5-mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardné jedlo ju zníži na 63 %.

Po podaní 4-mg žuvacej tablety pediatrickým pacientom vo veku 2 až 5 rokov nalačno sa C_{max} dosiahne 2 hodiny po podaní. Priemerná C_{max} je o 66 % vyššia, zatiaľ čo priemerná C_{min} je nižšia ako u dospelých užívajúcich 10-mg tabletu.

Lieková forma 4-mg granulát je bioekvivalentná so 4-mg žuvacou tabletou po podaní dospelým nalačno. U pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 2 roky sa C_{max} dosiahne 2 hodiny po podaní 4-mg granulátu. C_{max} je takmer 2-násobne väčšia než u dospelých užívajúcich 10-mg tabletu. Súčasná konzumácia jablkového pyré alebo štandardného jedla s vysokým obsahom tukov s granulátovou liekovou formou nemala klinicky významný účinok na farmakokinetiku montelukastu.

vyjadrenú pomocou AUC (1 225,7 ng·h/ml s jablkovým pyré oproti 1 223,1 ng·h/ml bez jablkového pyré a 1 191,8 ng·h/ml so štandardným jedlom s vysokým obsahom tukov oproti 1 148,5 ng·h/ml bez štandardného jedla s vysokým obsahom tukov).

Distribúcia. Montelukast sa vo viac než 99 % viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8-11 litrov. Štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu vo všetkých ďalších tkanivách 24 hodín po podaní minimálne.

Biotransformácia. Montelukast je extenzívne metabolizovaný. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí sa plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedali detegovať.

Štúdie *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene ukazujú, že na metabolizme montelukastu sa zúčastňuje cytochróm P450 3A4, 2A6 a 2C9. Na základe ďalších *in vitro* výsledkov na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické koncentrácie montelukastu v plazme neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Podiel metabolitov na terapeutickom účinku montelukastu je minimálny.

Eliminácia. Plazmatický klírens montelukastu je u zdravých dospelých priemerne 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa v priebehu 5 dní vylúčilo stolicou 86 % rádioaktivity a močom sa vylúčilo <0,2 % rádioaktivity. Spolu s hodnotami perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľou.

Charakteristiky u pacientov. Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov, ani u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľovými cestami, nepredpokladá sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike montelukastu u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Child-Pughovo skóre >9).

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobkoch odporúčanej dávky u dospelých osôb) sa pozoroval pokles plazmatických koncentrácií teofylínu. Tento účinok sa nepozoroval pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali mierne biochemické zmeny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov v sére, ktoré mali prechodný charakter. Medzi znaky toxicity u zvierat patrilo zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha iónov. Tieto sa vyskytli v dávkach, ktoré boli >17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. U opíc sa nežiaduce účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (>232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke). V štúdiách na zvieratách montelukast neovplyvnil plodnosť ani reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu viac než 24-násobne. V štúdiu samičej plodnosti u potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň (>69-násobok klinickej systémovej expozície) sa zaznamenal mierny pokles hmotnosti mláďat. V štúdiách na králikoch sa v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii >24-násobku klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke. U potkanov sa žiadne abnormality nepozorovali. Zistilo sa, že montelukast prestupuje placentovou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazových perorálnych dávkach až do 5 000 mg/kg u myší a potkanov (15 000 mg/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov), čo bola maximálna testovaná dávka, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto

dávka je ekvivalentná 25 000 násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelého človeka (vychádzajúc z hmotnosti dospelého pacienta 50 kg).

Zistilo sa, že montelukast v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne >200 násobok vychádzajúc zo systémovej expozície) nie je u myší fototoxický s UVA, UVB alebo viditeľnými svetelnými spektrami.

Montelukast nebol ani mutagénny v *in vitro* a v *in vivo* testoch, ani tumorogénny u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Hyprolóza (E 463)
Magnéziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balené v polyetylén/hliník/polyesterových vreckách v:
škatuliach po 7, 20, 28 a 30 vreciek.
Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne.]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne.]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

1. NÁZOV LIEKU

SINGULAIR 4 mg
žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu.

Pomocná látka: 1,2 mg aspartámu (E 951) v jednej tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Ružová tableta oválneho bikonvexného tvaru, ktorá má na jednej strane vyryté SINGULAIR a na druhej strane MSD 711.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SINGULAIR je indikovaný v liečbe astmy ako prídavná terapia u tých pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou až stredne ťažkou perzistujúcou astmou, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní inhalačnými kortikosteroidmi a u ktorých podávanie „podľa potreby“ β -agonistov s krátkodobým účinkom nezabezpečuje dostatočnú klinickú kontrolu astmy.

SINGULAIR môže byť tiež alternatívnou možnosťou liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov u pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou perzistujúcou astmou, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažné astmatické záchvaty, ktoré si vyžadovali použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.2).

SINGULAIR je tiež indikovaný v profylaxii astmy vo veku od 2 rokov a viac, ktorej hlavnou zložkou je námahová bronchokonstrikcia.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého. Pre deti, ktoré majú problémy s užitím žuvacej tablety, je k dispozícii lieková forma granulát (pozri súhrn charakteristických vlastností lieku SINGULAIR 4 mg granulát). Dávka pre pediatrických pacientov vo veku 2-5 rokov je jedna 4 mg žuvacia tableta denne, ktorá sa má užiť večer. Ak sa užíva v spojitosti s jedlom, má sa SINGULAIR užiť 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle. Pre túto vekovú skupinu nie je potrebná úprava dávkovania. SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety sa neodporúčajú deťom mladším ako 2 roky.

Všeobecné odporúčania. Terapeutický účinok lieku SINGULAIR na ukazovatele kontroly astmy sa objaví v priebehu jedného dňa. Pacientom treba odporučiť, aby pokračovali v užívaní lieku SINGULAIR, keď je ich astma kontrolovaná, ako aj v obdobiach jej zhoršenia.

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo miernym až stredne ťažkým hepatálnym poškodením nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s ťažkým hepatálnym poškodením. Dávkovanie je rovnaké pre pacientov mužského aj ženského pohlavia.

SINGULAIR ako alternatívna možnosť liečby k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre miernu perzistujúcu astmu

Montelukast sa neodporúča ako monoterapia u pacientov so stredne ťažkou perzistujúcou astmou. Použitie montelukastu ako alternatívnej liečebnej možnosti k nízkym dávkam inhalačných kortikosteroidov pre deti s miernou perzistujúcou astmou sa má zvážiť len u tých pacientov, ktorí nemali v nedávnej minulosti závažný astmatický záchvat, ktorý si vyžadoval použitie perorálnych kortikosteroidov a u ktorých sa dokázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.1). Mierna perzistujúca astma je definovaná ako astmatické symptómy vyskytujúce sa viac ako jedenkrát týždenne, ale menej ako jedenkrát za deň, nočné symptómy viac ako dvakrát za mesiac, ale menej ako jedenkrát týždenne, s normálnou pľúcnou funkciou medzi epizódami. Ak pri ďalšom vyšetrení nie je dosiahnutá dostatočná kontrola astmy (zvyčajne v priebehu jedného mesiaca), má sa prehodnotiť potreba prídavnej alebo odlišnej protizápalovej liečby na základe postupného systému terapie astmy. U pacientov sa má pravidelne vyhodnocovať kontrola astmy.

SINGULAIR ako profylaxia astmy u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, u ktorých je predominantnou zložkou námahová bronchokonstrikcia

U pacientov vo veku 2 až 5 rokov môže byť predominantnou manifestáciou perzistentnej astmy námahová bronchokonstrikcia, čo si vyžaduje liečbu inhalačnými kortikosteroidmi. Po 2 až 4 týždňoch liečby montelukastom je treba pacientov zhodnotiť. Ak nie je dosiahnutá dostatočná odpoveď, má sa zvážiť prídavná alebo odlišná liečba.

Terapia liekom SINGULAIR vo vzťahu k inej liečbe astmy

Keď je liečba liekom SINGULAIR použitá ako prídavná terapia k inhalačným kortikosteroidom, SINGULAIR nemá náhle nahradiť inhalačné kortikosteroidy (pozri časť 4.4).

Pre dospelých vo veku 15 rokov a starších sú k dispozícii 10-mg filmom obalené tablety.
Pre pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sú k dispozícii 5-mg žuvacie tablety.
Pre pediatrických pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov je k dispozícii 4-mg granulát.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti majú byť informovaní, aby nikdy nepoužívali perorálny montelukast na liečbu akútnych astmatických záchvatov a aby na tento účel pri sebe mali k dispozícii svoju zvyčajnú vhodnú záchrannú liečbu. Ak dôjde k akútne mu záchvatu, má sa použiť inhalačný β -agonista s krátkodobým účinkom. Ak pacienti potrebujú vyšší počet inhalácií β -agonistu s krátkodobým účinkom než zvyčajne, majú sa čo najskôr poradiť so svojím lekárom.

Montelukast nemá náhle nahradiť inhalačné alebo perorálne kortikosteroidy.

Nie sú k dispozícii údaje, ktoré by preukazovali, že pri súbežnom užívaní s montelukastom je možné znížiť dávky perorálnych kortikosteroidov.

V zriedkavých prípadoch sa môže u pacientov liečených antiastmatikami vrátane montelukastu vyskytnúť systémová eozinofília, niekedy sprevádzaná klinickými znakmi vaskulitídy zhodujúcimi sa s Churg-Strausovej syndrómom, ochorením, ktoré sa často lieči systémovou kortikosteroidovou terapiou. Tieto prípady boli zvyčajne, ale nie vždy, spojené so znížením dávok alebo vysadením perorálnej kortikosteroidovej terapie. Možnosť, že antagonisti leukotriénových receptorov môžu byť spojené so vznikom Churg-Strausovej syndrómu sa nedá ani vylúčiť ani preukázať. V prípade výskytu eozinofílie, vaskulitickej vyrážky, zhoršenia pľúcnych príznakov, srdcových komplikácií a/alebo neuropatie majú lekári venovať svojim pacientom zvýšenú pozornosť. Pacienti, u ktorých dôjde k vzniku týchto symptómov, sa majú znova vyšetriť a majú sa prehodnotiť ich liečebné režimy.

SINGULAIR obsahuje aspartám, zdroj fenylalanínu. Pacienti s fenylketonúriou majú vziať do úvahy, že každá 4-mg žuvacia tableta obsahuje fenylalanín v množstve ekvivalentnom 0,674 mg fenylalanínu v jednej dávke.

4.5 Liekové a iné interakcie

Montelukast sa môže podávať spolu s inými liekmi rutinne používanými na profylaxiu a dlhodobú liečbu astmy. V štúdiách liekových interakcií nemala odporúčaná klinická dávka montelukastu klinicky významné účinky na farmakokinetiku nasledovných liečiv: teofylínu, prednizónu, prednizolónu, perorálnych kontraceptív (etinylestradiol/noretindrón 35/1), terfenadínu, digoxínu a warfarínu.

Plocha pod krivkou plazmatickej koncentrácie (AUC) montelukastu sa zmenšila približne o 40 % u ľudí, ktorým sa súbežne podával fenobarbital. Vzhľadom na to, že sa montelukast metabolizuje prostredníctvom CYP 3A4, pri podávaní montelukastu súbežne s induktormi CYP 3A4, ako je fenytoín, fenobarbital a rifampicín je najmä u detí potrebná opatrnosť.

In vitro štúdie preukázali, že montelukast je silným inhibítorom CYP 2C8. Údaje z klinickej štúdie liekových interakcií zahŕňajúcej montelukast a rosiglitazón (skúšobný substrát reprezentujúci lieky primárne metabolizované prostredníctvom CYP 2C8) však preukázali, že montelukast neinhibuje CYP 2C8 *in vivo*. Preto sa nepredpokladá, že bude montelukast výrazne meniť metabolizmus liekov metabolizovaných týmto enzýmom (napr. paklitaxel, rosiglitazón a repaglinid.)

4.6 Gravidita a laktácia

Použitie počas gravidity

Štúdie na zvieratách nepreukázali škodlivé účinky na graviditu alebo na embryonálny/fetálny vývoj.

Obmedzené údaje z dostupných databáz gravidity nepoukazujú na kauzálnu súvislosť medzi liekom SINGULAIR a malformáciami (t.j. defektmi končatín), ktoré boli zriedkavo hlásené po celosvetovom uvedení lieku do praxe.

SINGULAIR sa môže užívať počas gravidity, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

Použitie počas laktácie

Štúdie na potkanoch preukázali, že sa montelukast vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3). Nie je známe, či sa montelukast vylučuje do materského mlieka u ľudí.

Dojčiace matky môžu užívať SINGULAIR, iba ak sa to považuje za úplne nevyhnutné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nepredpokladá sa, že montelukast bude ovplyvňovať schopnosť pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Vo veľmi zriedkavých prípadoch však pacienti hlásili ospalosť alebo závrat.

4.8 Nežiaduce účinky

Montelukast sa v klinických štúdiách hodnotil nasledovne:

- 10-mg filmom obalené tablety u približne 4 000 dospelých pacientov vo veku 15 rokov a starších,
- 5-mg žuvacie tablety u približne 1 750 pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov a
- 4-mg žuvacie tablety u 851 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov.

Nasledujúce nežiaduce reakcie súvisiace s liekom boli v klinických štúdiách u pacientov liečených montelukastom hlásené často ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a s väčšou incidenciou ako u pacientov liečených placebo:

Trieda orgánových systémov	Dospelí pacienti vo veku 15 rokov a starší (dve 12-týždňové štúdie; n=795)	Pediatrickí pacienti vo veku 6 až 14 rokov (jedna 8-týždňová štúdia; n=201) (dve 56-týždňové štúdie; n=615)	Pediatrickí pacienti vo veku 2 až 5 rokov (jedna 12-týždňová štúdia; n=461) (jedna 48-týždňová štúdia; n=278)
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	bolesť hlavy	
Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha		bolesť brucha
Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania			smäd

Pri predĺženej liečbe v klinických skúškach s obmedzeným množstvom pacientov až do 2 rokov u dospelých pacientov a až do 12 mesiacov u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov sa bezpečnostný profil nezmenil.

Súhrnne bolo montelukastom liečených 502 pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov minimálne po dobu 3 mesiacov, 338 po dobu 6 mesiacov alebo dlhšie a 534 pacientov po dobu 12 mesiacov alebo dlhšie. Pri predĺženej liečbe sa u týchto pacientov rovnako bezpečnostný profil nezmenil.

Po uvedení lieku do praxe boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie:

Ochorenia krvi a lymfatického systému: zvýšený sklon ku krvácaniu.

Poruchy imunitného systému: reakcie precitlivenosti vrátane anafylaxie, hepatálna eozinofilová infiltrácia.

Psychiatrické poruchy a ochorenia: poruchy snov zahŕňajúce nočné mory, halucinácie, insomnie, psychomotorická hyperaktivita (vrátane podráždenosti, nepokoja, agitovanosti zahŕňajúcej agresívne správanie a tremoru), depresia, suicidálne myšlienky a správanie (suicidalita) vo veľmi zriedkavých prípadoch.

Poruchy nervového systému: závrat, ospalosť, parestézia/hypestézia, záchvat.

Ochorenia srdca a poruchy srdcovej činnosti: palpitácie.

Poruchy a ochorenia gastrointestinálneho traktu: hnačka, sucho v ústach, dyspepsia, nauzea, vracanie.

Ochorenia pečene a žlčových ciest: zvýšené hladiny sérových transamináz (ALT, AST), cholestatická hepatitída.

Poruchy kože a podkožného tkaniva: angioedém, podliatina, urtikária, pruritus, vyrážka, erythema nodosum.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: artralgia, myalgia vrátane svalových kŕčov.

Celkové ochorenia a reakcie v mieste podania: asténia/únava, nevoľnosť, edém. Počas liečby montelukastom bol u astmatických pacientov vo veľmi zriedkavých prípadoch hlásený Churg-Straussovej syndróm (CSS) (pozri časť 4.4).

4.9 Predávkovanie

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie o liečbe predávkovania montelukastom.

V dlhodobých štúdiách astmy sa montelukast podával dospelým pacientom v dávkach až do 200 mg/deň počas 22 týždňov a v krátkodobých štúdiách až do 900 mg/deň približne počas jedného týždňa bez klinicky významných nežiaducich účinkov.

Po uvedení lieku do praxe a v klinických štúdiách s montelukastom boli hlásené prípady akútneho predávkovania. Tieto prípady zahŕňali hlásenia u dospelých a detí s dávkou až 1 000 mg (približne

61 mg/kg u dieťaťa vo veku 42 mesiacov). Pozorované klinické a laboratórne nálezy sa zhodovali s bezpečnostným profilom u dospelých a pediatrických pacientov. U väčšiny hlásených prípadov predávkovania nedošlo k žiadnym nežiaducim reakciám. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce účinky sa zhodovali s bezpečnostným profilom montelukastu a zahŕňali bolesť brucha, somnolenciu, smäd, bolesť hlavy, vracanie a psychomotorickú heperaktivitu.

Nie je známe, či je montelukast dialyzovateľný peritoneálnou dialýzou alebo hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antagonist a leukotriénových receptorov

ATC kód: R03D C03

Cysteinylleukotriény (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) sú účinné zápalové eikosanoidy uvoľňované z rôznych buniek vrátane mastocytov a eozinofilov. Tieto dôležité proastmatické mediátory sa viažu na cysteinylleukotriénové receptory (CysLT), ktoré sa nachádzajú v dýchacích cestách človeka a majú účinky na dýchacie cesty zahŕňajúce bronchokonstrikciu, sekréciu hlienu, cievnu permeabilitu a mobilizáciu eozinofilov.

Montelukast je perorálne aktívna látka, ktorá sa s vysokou afinitou a selektivitou viaže na CysLT₁ receptor. V klinických štúdiách montelukast inhiboval bronchokonstrikciu spôsobenú inhaláciou LTD_4 už pri dávkach 5 mg. Bronchodilatácia sa pozorovala v priebehu 2 hodín po perorálnom podaní. Bronchodilatačný účinok spôsobený β -agonistom bol aditívny k bronchodilatácii spôsobenej montelukastom. Liečba montelukastom inhibovala ranú aj neskorú fázu bronchokonstrikcie navodenej expozíciou antigénu. Montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi u dospelých a pediatrických pacientov. V samostatnej štúdii liečba montelukastom významne znížila počet eozinofilov v dýchacích cestách (podľa merania v spúte). U dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 až 14 rokov montelukast v porovnaní s placebom znížil počet eozinofilov v periférnej krvi a zároveň zlepšil klinickú kontrolu astmy.

V štúdiách u dospelých pacientov preukázal montelukast v dávke 10 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom významné zlepšenie ranného FEV_1 (zmena oproti východiskovej hodnote 10,4 % oproti 2,7 %), dopoludňajšej maximálnej výdychovej rýchlosti (PEFR) (zmena oproti východiskovej hodnote 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) a významné zníženie celkového užívania β -agonistu (zmena oproti východiskovej hodnote -26,1 % vs. -4,6 %). Zlepšenie pacientmi hláseného skóre denných a nočných astmatických príznakov bolo signifikantne väčšie ako pri placebe.

Štúdie u dospelých pacientov preukázali schopnosť montelukastu prispieť ku klinickému účinku inhalačného kortikosteroidu (zmena FEV_1 v % oproti východiskovej hodnote pre inhalačný beklometazón plus montelukast oproti beklometazónu: 5,43 % oproti 1,04 %; použitie β -agonistu: -8,70 % oproti 2,64 %). V porovnaní s inhalačným beklometazónom (200 μg dvakrát denne s nastavcom (spacer)) preukázal montelukast rýchlejšiu počiatočnú odpoveď, hoci počas 12-týždňovej štúdie mal beklometazón väčší priemerný liečebný účinok (% zmena FEV_1 oproti východiskovej hodnote pre montelukast oproti beklometazónu: 7,49 % oproti 13,3 %; použitie β -agonistu: -28,28 % oproti -43,89 %). V porovnaní s beklometazónom však vysoké percento pacientov liečených montelukastom dosiahlo podobné klinické odpovede (napr. 50 % pacientov liečených beklometazónom dosiahlo zlepšenie FEV_1 o približne 11 % alebo viac nad východiskovú hodnotu a zároveň približne 42 % pacientov liečených montelukastom dosiahlo rovnakú odpoveď).

V 12-týždňovej placebom kontrolovanej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov zlepšil montelukast 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom ukazovatele kontroly astmy bez ohľadu na súbežnú terapiu kontrolórom (kortikosteroidy na inhaláciu/rozprašovanie alebo dinátriumkromoglykát

na inhaláciu/rozprašovanie). Šesťdesiat percent pacientov neužívalo inú terapiu kontrolórmi. Montelukast v porovnaní s placebom zlepšil denné príznaky (zahŕňajúce kašeľ, piskot, ťažkosti s dýchaním a obmedzenie aktivity) a nočné príznaky. Montelukast v porovnaní s placebom znížil tiež užívanie β -agonistov „podľa potreby“ a záchranú terapiu kortikosteroidmi pri zhoršení astmy. Pacienti užívajúcí montelukast boli viac dní bez astmy ako pacienti, ktorí užívali placebo. Terapeutický účinok sa dosiahol po prvej dávke.

V 12-mesačnej placebom kontrolovanej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 2 až 5 rokov s miernou astmou a epizodickými exacerbáciami montelukast v dávke 4 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne ($p \leq 0,001$) znížil ročnú mieru epizód exacerbácie astmy (exacerbation episodes, EE) (1,60 EE oproti 2,34 EE), [EE definované ako ≥ 3 po sebe idúce dni s dennými príznakmi vyžadujúcimi použitie β -agonistu alebo kortikosteroidov (perorálne alebo inhalačné) alebo hospitalizáciu z dôvodu astmy]. Percentuálne zníženie ročnej miery EE bolo 31,9 %, s 95 % IS 16,9; 44,1.

V 8-týždňovej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov montelukast v dávke 5 mg jedenkrát denne v porovnaní s placebom signifikantne zlepšil respiračnú funkciu (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,71 % vs. 4,16 %; zmena dopoludňajšieho PEFR oproti východiskovej hodnote 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) a znížil použitie β -agonistu „podľa potreby“ (zmena oproti východiskovej hodnote -11,7 % vs. +8,2 %).

V 12-mesačnej štúdiu porovnávajúcej účinnosť montelukastu s inhalačným flutikazónom na kontrolu astmy u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov s miernou perzistujúcou astmou nebol montelukast menej účinný v porovnaní s flutikazónom pri zvyšovaní percenta dní bez záchrannej astmatickej terapie (rescue-free days, RFD), čo bol primárny cieľový ukazovateľ. Počas 12-mesačnej doby liečby sa priemerné percento astma RFD zvýšilo zo 61,6 na 84,0 v skupine s montelukastom a zo 60,9 na 86,7 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) vo zvýšení percenta astma RFD bol štatisticky významný (-2,8 s 95% IS -4,7; -0,9), ale v rámci limitu, ktorý bol vopred definovaný ako klinicky nie menej účinný.

Montelukast aj flutikazón tiež zlepšili kontrolu astmy podľa sekundárnych premenných hodnotených počas 12-mesačnej doby trvania liečby:

FEV₁ sa zvýšil z 1,83 l na 2,09 l v skupine s montelukastom a z 1,85 l na 2,14 l v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) zvýšenia FEV₁ bol -0,02 l s 95 % IS -0,06; 0,02. Priemerný nárast oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol 0,6 % v liečebnej skupine s montelukastom a 2,7 % v liečebnej skupine s flutikazónom. Rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v zmene oproti východiskovej hodnote v % predikovaného FEV₁ bol signifikantný: -2,2 % s 95 % IS -3,6; -0,7.

Percento dní s použitím β -agonistu kleslo z 38,0 na 15,4 v skupine s montelukastom a z 38,5 na 12,8 v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel (priemer najmenších štvorcov) v percente dní s použitím β -agonistu bol signifikantný: 2,7 s 95 % IS 0,9; 4,5.

Percento pacientov s astmatickým záchvatom (astmatický záchvat definovaný ako obdobie zhoršenia astmy, ktoré si vyžiadalo liečbu perorálnymi steroidmi, neplánovanú návštevu ambulancie lekára, pohotovosti alebo hospitalizáciu) bolo 32,2 v skupine s montelukastom a 25,6 v skupine s flutikazónom; miera pravdepodobnosti (95 % IS) bola významná: rovná 1,38 (1,04; 1,84).

Percento pacientov, ktorí použili systémové (hlavne perorálne) kortikosteroidy počas trvania štúdie, bolo 17,8 % v skupine s montelukastom a 10,5 % v skupine s flutikazónom. Medziskupinový rozdiel priemerov najmenších štvorcov bol signifikantný: 7,3 % s 95 % IS 2,9; 11,7.

Významný pokles bronchokonstrikcie vyvolanej telesnou námahou (exercise-induced bronchoconstriction, EIB) bol preukázaný v 12-týždňovej štúdiu u dospelých (maximálny pokles FEV₁ 22,33 % pre montelukast oproti 32,40 % pre placebo; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5% bol 44,22 min pre montelukast oproti 60,64 min pre placebo). Tento účinok bol konzistentný počas celých 12 týždňov trvania štúdie. Pokles EIB sa preukázal aj v krátkodobej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 6 až 14 rokov (maximálny pokles FEV₁ 18,27 % oproti 26,11 %; čas obnovenia FEV₁ na východiskovú hodnotu pred námahou $\pm$ 5% bol 17,76 min pre montelukast

oproti 27,98 min pre placebo). V oboch štúdiách sa účinok preukázal na konci dávkovacieho intervalu jedenkrát denne.

U astmatických pacientov citlivých na kyselinu acetylsalicylovú súbežne užívajúcich inhalačné a/alebo perorálne kortikosteroidy viedla liečba montelukastom v porovnaní s placebom k signifikantnému zlepšeniu kontroly astmy (zmena FEV₁ oproti východiskovej hodnote 8,55 % vs. -1,74 % a pokles celkového použitia β -agonistov oproti východiskovej hodnote -27,78 % vs. 2,09 %).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia. Montelukast sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Po podaní 10-mg filmom obalenej tablety dospelým nalačno sa priemerná maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahne za 3 hodiny (T_{max}). Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 64 %. Štandardná strava neovplyvňuje perorálnu biologickú dostupnosť ani C_{max} . Bezpečnosť a účinnosť sa dokázala v klinických štúdiách, kde sa 10-mg filmom obalená tableta podávala bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Po podaní 5-mg žuvacej tablety dospelým nalačno sa C_{max} dosiahne za 2 hodiny. Priemerná perorálna biologická dostupnosť je 73 % a štandardné jedlo ju zníži na 63 %.

Po podaní 4-mg žuvacej tablety pediatrickým pacientom vo veku 2 až 5 rokov nalačno sa C_{max} dosiahne 2 hodiny po podaní. Priemerná C_{max} je o 66 % vyššia, zatiaľ čo priemerná C_{min} je nižšia ako u dospelých užívajúcich 10-mg tabletu.

Distribúcia. Montelukast sa vo viac než 99 % viaže na plazmatické bielkoviny. Distribučný objem montelukastu v rovnovážnom stave je priemerne 8-11 litrov. Štúdie na potkanoch s rádioaktívne značeným montelukastom poukazujú na minimálny prechod cez hematoencefalickú bariéru. Okrem toho boli koncentrácie rádioaktívne značeného materiálu vo všetkých ďalších tkanivách 24 hodín po podaní minimálne.

Biotransformácia. Montelukast je extenzívne metabolizovaný. V štúdiách s terapeutickými dávkami u dospelých a detí sa plazmatické koncentrácie metabolitov montelukastu v rovnovážnom stave nedali detegovať.

Štúdie *in vitro* na mikrozómoch ľudskej pečene ukazujú, že na metabolizme montelukastu sa zúčastňuje cytochróm P450 3A4, 2A6 a 2C9. Na základe ďalších *in vitro* výsledkov na mikrozómoch ľudskej pečene sa zistilo, že terapeutické koncentrácie montelukastu v plazme neinhibujú cytochrómy P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6. Podiel metabolitov na terapeutickom účinku montelukastu je minimálny.

Eliminácia. Plazmatický klírens montelukastu je u zdravých dospelých priemerne 45 ml/min. Po perorálnej dávke rádioaktívne značeného montelukastu sa v priebehu 5 dní vylúčilo stolicou 86 % rádioaktivity a močom sa vylúčilo <0,2 % rádioaktivity. Spolu s hodnotami perorálnej biologickej dostupnosti montelukastu to poukazuje na to, že montelukast a jeho metabolity sa vylučujú takmer výlučne žľou.

Charakteristiky u pacientov. Nie je potrebná úprava dávkovania u starších pacientov, ani u pacientov s miernou až stredne ťažkou hepatálnou insuficienciou. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili. Pretože montelukast a jeho metabolity sa vylučujú žľovými cestami, nepredpokladá sa, že u pacientov s poruchou funkcie obličiek bude potrebná úprava dávky. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike montelukastu u pacientov s ťažkou hepatálnou insuficienciou (Child-Pughovo skóre >9).

Pri vysokých dávkach montelukastu (20- a 60-násobkoch odporúčanej dávky u dospelých osôb) sa pozoroval pokles plazmatických koncentrácií teofylínu. Tento účinok sa nepozoroval pri odporúčanej dávke 10 mg jedenkrát denne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity na zvieratách sa pozorovali mierne biochemické zmeny ALT, glukózy, fosforu a triglyceridov v sére, ktoré mali prechodný charakter. Medzi znaky toxicity u zvierat patrilo zvýšené vylučovanie slín, gastrointestinálne príznaky, riedka stolica a nerovnováha iónov. Tieto sa vyskytli v dávkach, ktoré boli >17-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickom dávkovaní. U opíc sa nežiaduce účinky objavili pri dávkach od 150 mg/kg/deň (>232-násobok systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke). V štúdiách na zvieratách montelukast neovplyvnil plodnosť ani reprodukčnú schopnosť pri systémovej expozícii prevyšujúcej klinickú systémovú expozíciu viac než 24-násobne. V štúdii samičej plodnosti u potkanov pri dávkach 200 mg/kg/deň (>69-násobok klinickej systémovej expozície) sa zaznamenal mierny pokles hmotnosti mláďat. V štúdiách na králikoch sa v porovnaní so súbežnými kontrolnými zvieratami pozorovala vyššia incidencia neúplnej osifikácie pri systémovej expozícii >24-násobku klinickej systémovej expozície pozorovanej pri klinickej dávke. U potkanov sa žiadne abnormality nepozorovali. Zistilo sa, že montelukast prestupuje placentovou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka zvierat.

Po jednorazových perorálnych dávkach až do 5 000 mg/kg u myší a potkanov (15 000 mg/m² u myší a 30 000 mg/m² u potkanov), čo bola maximálna testovaná dávka, sa nevyskytli žiadne úmrtia. Táto dávka je ekvivalentná 25 000 násobku odporúčanej dennej dávky pre dospelého človeka (vychádzajúc z hmotnosti dospelého pacienta 50 kg).

Zistilo sa, že montelukast v dávkach až do 500 mg/kg/deň (približne >200 násobok vychádzajúc zo systémovej expozície) nie je u myší fototoxický s UVA, UVB alebo viditeľnými svetelnými spektrami.

Montelukast nebol ani mutagénny v *in vitro* a v *in vivo* testoch, ani tumorogénny u hlodavcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol
Mikrokryštalická celulóza
Hyprolóza (E 463)
Červený oxid železitý (E 172)
Sodná soľ kroskarmelózy
Čerešňová aróma
Aspartám (E 951)
Magneziumstearát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balené v polyamidovom/PVC/hliníkovom blistrovom balení v:

blistroch v baleniach po: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 a 200 tabliet.

blistroch (umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky) v baleniach po: 49, 50 a 56 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne.]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne.]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{MM/RRRR}

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**SINGULAIR 4 mg granulát – vonkajšia škatuľa****1. NÁZOV LIEKU**

SINGULAIR 4 mg granulát

montelukast

Pre deti vo veku 6 mesiacov až 5 rokov.

2. LIEČIVO

Jedno vrečko granulátu obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Granulát

7 x 1 vrečko

20 x 1 vrečko

28 x 1 vrečko

30 x 1 vrečko

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne.]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne.]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne.]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

SINGULAIR 4 mg granulát

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM
OBALE**

SINGULAIR 4 mg granulát - vrecko

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

SINGULAIR 4 mg granulát
montelukast

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Perorálne použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 vrecko

6. INÉ

{Názov držiteľa rozhodnutia o registrácii}
[Má byť vyplnené národne.]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

SINGULAIR 4 mg tablety – vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety
montelukast
Pre deti vo veku 2 až 5 rokov.

2. LIEČIVO

Jedna žuvacia tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu zodpovedajúcu 4 mg montelukastu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje aspartám (E 951). Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľov.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 žuvacích tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHĽADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne.]

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne.]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne.]

15. POKYNY NA POUŽITIE

[Má byť vyplnené národne.]

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

SINGULAIR 4 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

SINGULAIR 4 mg tablety - blister

1. NÁZOV LIEKU

SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety
montelukast

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Má byť vyplnené národne.]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SINGULAIR 4 mg granulát montelukast

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako Vaše dieťa začne užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vaše dieťa.
- Ak začne Vaše dieťa pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je SINGULAIR a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete SINGULAIR
3. Ako užívať SINGULAIR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SINGULAIR
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE SINGULAIR A NA ČO SA POUŽÍVA

SINGULAIR je antagonist leukotriénového receptora, ktorý blokuje látky nazývané leukotriény. Leukotriény spôsobujú zúženie a opuch dýchacích ciest v pľúcach. Blokádou leukotriénov SINGULAIR zlepšuje príznaky astmy a pomáha kontrolovať astmu.

Lekár predpísal Vášmu dieťaťu na liečbu astmy SINGULAIR, ktorý pomáha predchádzať astmatickým príznakom počas dňa a noci.

- SINGULAIR sa používa na liečbu pacientov vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní svojou liečbou a potrebujú dodatočnú terapiu.
- SINGULAIR sa tiež môže použiť ako alternatívna liečba k inhalačným kortikosteroidom u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ktorí v poslednej dobe neužívali na astmu perorálne kortikosteroidy a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy.
- SINGULAIR tiež pomáha u pacientov vo veku 2 roky a starších zabrániť zúženiu dýchacích ciest vyvolaných námahou.

Váš lekár určí, ako sa má SINGULAIR užívať v závislosti od príznakov a závažnosti astmy u Vášho dieťaťa.

Čo je astma?

Astma je dlhodobé ochorenie.

Astma zahŕňa:

- sťaženie dýchanie v dôsledku zúžených dýchacích ciest. Toto zúženie dýchacích ciest sa zhoršuje alebo zlepšuje vplyvom rôznych podmienok.
- citlivé dýchacie cesty, ktoré reagujú na veľa podnetov, ako je cigaretový dym, peľ, studený vzduch alebo námaha.
- opuch (zápal) výstelky dýchacích ciest.

Medzi príznaky astmy patrí: kašeľ, sipot a ťažoba na hrudníku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE SINGULAIR

Informujte svojho lekára o všetkých zdravotných ťažkostiach alebo alergiách, ktoré Vaše dieťa teraz má alebo malo v minulosti.

Nepodávajte SINGULAIR Vášmu dieťaťu, keď

- je alergické (precitlivené) na montelukast alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku SINGULAIR (pozri časť 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku SINGULAIR

- Ak sa astma alebo dýchanie Vášho dieťaťa zhoršia, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- Perorálny SINGULAIR (užívaný ústami) nie je určený na liečbu akútnych astmatických záchvatov. Ak sa záchvat objaví, riadte sa pokynmi, ktoré Vám pre Vaše dieťa dal lekár. Vždy pri sebe majte inhalačný záchranný liek Vášho dieťaťa na astmatický záchvat.
- Je dôležité, aby Vaše dieťa užívalo všetky lieky na astmu, ktoré mu predpísal lekár. SINGULAIR sa nemá používať namiesto iných astmatických liekov, ktoré lekár Vášmu dieťaťu predpísal.
- Ak Vaše dieťa užíva antiastmatiká, majte na pamäti, že ak sa u neho objaví kombinácia príznakov, ako ochorenie podobné chrípke, mravenčenie alebo znecitlivenie horných alebo dolných končatín, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka, máte sa obrátiť na svojho lekára.
- Vaše dieťa nemá užívať kyselinu acetylsalicylovú alebo protizápalové lieky (známe tiež ako nesteroidové protizápalové lieky alebo NSA), ak zhoršujú jeho astmu.

Užívanie iných liekov

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku SINGULAIR alebo SINGULAIR môže mať vplyv na účinok iných liekov, ktoré Vaše dieťa užíva.

Ak Vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Skôr, ako Vaše dieťa začne užívať SINGULAIR, informujte svojho lekára, ak užíva niektoré z nasledujúcich liečiv:

- fenobarbital (používaný na liečbu epilepsie),
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie),
- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy a niektorých ďalších infekcií).

Užívanie lieku SINGULAIR s jedlom a nápojmi

SINGULAIR granulát sa môže užívať bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento odsek nie je pre SINGULAIR 4 mg granulát aplikovateľný, pretože liek je určený na použitie u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, nasledovné informácie sa však vzťahujú na liečivo - montelukast.

Používanie v tehotenstve

Ženy, ktoré sú tehotné alebo plánujú otehotnieť, sa musia pred začatím užívania lieku SINGULAIR poradiť so svojím lekárom. Váš lekár určí, či môžete počas tohto obdobia SINGULAIR užívať.

Používanie pri dojčení

Nie je známe, či SINGULAIR prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, musíte sa pred užívaním lieku SINGULAIR poradiť so svojím lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento odsek nie je pre SINGULAIR 4 mg granulát aplikovateľný, pretože liek je určený na použitie u detí vo veku 6 mesiacov až 5 rokov, nasledovné informácie sa však vzťahujú na liečivo - montelukast.

Nepredpokladá sa, že SINGULAIR ovplyvní Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. Individuálna odpoveď na liečbu sa však môže líšiť. Niektoré vedľajšie účinky (ako je závrat a ospalosť), ktoré boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s liekom SINGULAIR, môžu ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. AKO UŽÍVAŤ SINGULAIR

- Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého. Vaše dieťa má užívať SINGULAIR každý večer.
- Liek sa má užívať, aj keď Vaše dieťa nemá žiadne príznaky, ako aj pri akútnom astmatickom záchvate.
- Zabezpečte, aby Vaše dieťa vždy užívalo SINGULAIR tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára Vášho dieťaťa alebo lekárnika.
- Užíva sa ústami.

Deti vo veku 6 mesiacov až 5 rokov

Jedno vrecko granulátu SINGULAIR 4 mg sa má užiť ústami každý večer.

Ak Vaše dieťa užíva SINGULAIR, uistite sa, že neužíva žiadne iné lieky, ktoré obsahujú rovnaké liečivo, montelukast.

Pre deti vo veku 6 mesiacov až 2 roky je k dispozícii SINGULAIR 4 mg granulát.

Pre deti vo veku 2 až 5 rokov je k dispozícii SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety a SINGULAIR 4 mg granulát. SINGULAIR 4 mg granulát sa neodporúča deťom mladším ako 6 mesiacov.

Ako sa má SINGULAIR granulát dieťaťu podať

- Vrecko neotvárajte, až kým nie ste pripravený použiť ho.
- SINGULAIR granulát sa môže podať buď:
 - priamo do úst,
 - ALEBO zmiešať s lyžicou chladnej polotuhej stravy (napríklad jablkové pyré, zmrzlina, mrkva a ryža) alebo polotuhej stravy izbovej teploty.
- Vmiešajte celý obsah granulátu SINGULAIR na lyžici polotuhej stravy, ktorá je buď chladná alebo má izbovú teplotu, pričom dbajte na to, aby ste videli, že je s jedlom zmiešaná celá dávka.
- Uistite sa, že sa celá lyžica zmesi granulátu s jedlom podá dieťaťu ihneď (v priebehu 15 minút). **DÔLEŽITÉ:** Nikdy neuchovávajte zmes granulátu s jedlom na neskoršie použitie.
- SINGULAIR granulát sa nemá rozpúšťať v tekutine. Vaše dieťa sa však po prehĺtnutí granulátu SINGULAIR môže napiť.
- SINGULAIR granulát sa môže užívať bez ohľadu na dobu príjmu potravy.

Ak Vaše dieťa užije viac lieku SINGULAIR ako má
Ihneď kontaktujte lekára Vášho dieťaťa a poraďte sa s ním.

Vo väčšine prípadov predávkovania neboli hlásené žiadne vedľajšie účinky. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce príznaky hlásené pri predávkovaní u dospelých a detí patrili bolesť brucha, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, vracanie a hyperaktivita.

Ak zabudnete Vášmu dieťaťu podať SINGULAIR

Snažte sa podávať SINGULAIR podľa predpisu. Ak však Vaše dieťa vynechá dávku, jednoducho pokračujte podľa obvyklej schémy jedno vrečko jedenkrát denne.

Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak Vaše dieťa prestane užívať SINGULAIR

SINGULAIR môže liečiť astmu Vášho dieťaťa len vtedy, ak ho Vaše dieťa naďalej užíva.

Je dôležité, aby Vaše dieťa naďalej pokračovalo v užívaní lieku SINGULAIR počas celej doby, ako ho lekár predpisuje. To pomôže kontrolovať astmu Vášho dieťaťa.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to lekárovi Vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, SINGULAIR môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických štúdiách s granulátom SINGULAIR 4 mg najčastejšie hlásené vedľajšie účinky (vyskytujúce sa aspoň u 1 zo 100 pacientov a menej ako u 1 z 10 liečených detských pacientov) považované za súvisiace s liekom SINGULAIR boli:

- hnačka,
- hyperaktivita,
- astma,
- šupinatá a svrbivá koža,
- vyrážka.

Okrem toho, nasledovné vedľajšie účinky boli hlásené v klinických štúdiách s liekom SINGULAIR 10 mg filmom obalené tablety, 5 mg alebo 4 mg žuvacie tablety:

- bolesť brucha,
- bolesť hlavy,
- smäd.

Tieto účinky boli zvyčajne mierne a vyskytli sa vo vyššej frekvencii u pacientov liečených liekom SINGULAIR než pri placebe (tableta neobsahujúca žiadne liečivo).

Po uvedení lieku do praxe boli dodatočne hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

- alergické reakcie vrátane vyrážky, opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltnutí, svrbenie a žihľavka;
- únava, nepokoj, agitovanosť vrátane agresívneho správania, podráždenosť, tras, depresia, samovražedné myšlienky a činy (vo veľmi zriedkavých prípadoch), závrat, ospalosť, halucinácie, abnormality snov vrátane nočných mór a ťažkostí so zaspávaním, mravenčenie/znecitlivenie, záchvat;
- pocit choroby, bolesť kĺbov alebo svalov, svalové kŕče, sucho v ústach, nauzea, vracanie, tráviace ťažkosti, hnačka, hepatitída;
- zvýšený sklon ku krvácaniu, podliatina, citlivé červené opuchliny pod kožou, najčastejšie na predkolení (erythema nodosum), búšenie srdca;
- opuch.

U astmatických pacientov liečených montelukastom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady kombinácie príznakov, ako je ochorenie podobné chrípke, mravenčenie alebo znecitlivenie horných a dolných končatín, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka (Churgov-Straussov syndróm). Ak sa u Vášho dieťaťa objaví jeden alebo viacero z týchto príznakov, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.

Pre ďalšie informácie o vedľajších účinkoch sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Ak Vaše dieťa začne pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, lekárovi Vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ SINGULAIR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume, ktorý je znázornený na vrecku šiestimi číslicami po EXP. Prvé dve číslice označujú mesiac, posledné štyri číslice označujú rok. Doba použiteľnosti tohto lieku sa končí na konci uvedeného mesiaca.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo SINGULAIR obsahuje

- Liečivo je montelukast. Každé vrecko granulátu obsahuje sodnú soľ montelukastu, čo zodpovedá 4 mg montelukastu.
- Ďalšie zložky sú: manitol, hyprolóza (E 463) a magnéziumstearát.

Ako vyzerá SINGULAIR a obsah balenia

SINGULAIR 4 MG granulát sú biele granuly.
Škatule po 7, 20, 28 a 30 vreciek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

{Má byť vyplnené národne.}

Informácie podáva

{Má byť vyplnené národne.}

Tento liek je schválený v členských štátoch EEA pod nasledujúcimi názvami:

Bulharsko, Cyprus, Estónsko, Fínsko, Grécko, Írsko, Island, Litva, Lotyšsko, Luxembursko, Malta, Nemecko, Nórsko, Portugalsko, Rumunsko, Slovinsko, Španielsko, Švédsko, Taliansko, Veľká Británia:

SINGULAIR

Taliansko:

MONTEGEN

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {DD.MM.RRRR}.

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety montelukast

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako Vaše dieťa začne užívať tento liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vaše dieťa.
- Ak začne Vaše dieťa pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov:

1. Čo je SINGULAIR a na čo sa používa
2. Skôr ako užijete SINGULAIR
3. Ako užívať SINGULAIR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať SINGULAIR
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE SINGULAIR A NA ČO SA POUŽÍVA

SINGULAIR je antagonist leukotriénového receptora, ktorý blokuje látky nazývané leukotriény. Leukotriény spôsobujú zúženie a opuch dýchacích ciest v pľúcach. Blokádou leukotriénov SINGULAIR zlepšuje príznaky astmy a pomáha kontrolovať astmu.

Lekár predpísal Vášmu dieťaťu na liečbu astmy SINGULAIR, ktorý pomáha predchádzať astmatickým príznakom počas dňa a noci.

- SINGULAIR sa používa na liečbu pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní svojou liečbou a potrebujú dodatočnú terapiu.
- SINGULAIR sa tiež môže použiť ako alternatívna liečba k inhalačným kortikosteroidom u pacientov vo veku 2 až 5 rokov, ktorí v poslednej dobe neužívali na astmu perorálne kortikosteroidy a u ktorých sa preukázalo, že nie sú schopní používať inhalačné kortikosteroidy.
- SINGULAIR tiež pomáha u pacientov vo veku 2 roky a starších zabrániť zúženiu dýchacích ciest vyvolaných námahou.

Váš lekár určí, ako sa má SINGULAIR užívať v závislosti od príznakov a závažnosti astmy u Vášho dieťaťa.

Čo je astma?

Astma je dlhodobé ochorenie.

Astma zahŕňa:

- sťaženie dýchanie v dôsledku zúžených dýchacích ciest. Toto zúženie dýchacích ciest sa zhoršuje alebo zlepšuje vplyvom rôznych podmienok.
- citlivé dýchacie cesty, ktoré reagujú na veľa podnetov, ako je cigaretový dym, peľ, studený vzduch alebo námaha.
- opuch (zápal) výstelky dýchacích ciest.

Medzi príznaky astmy patrí: kašeľ, sipot a ťažoba na hrudníku.

2. SKÔR AKO UŽIJETE SINGULAIR

Informujte svojho lekára o všetkých zdravotných ťažkostiach alebo alergiách, ktoré Vaše dieťa teraz má alebo malo v minulosti.

Nepodávajte SINGULAIR Vášmu dieťaťu, keď

- je alergické (precitlivené) na montelukast alebo na niektorú z ďalších zložiek lieku SINGULAIR (pozri časť 6. ĎALŠIE INFORMÁCIE).

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní lieku SINGULAIR

- Ak sa astma alebo dýchanie Vášho dieťaťa zhoršia, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- Perorálny SINGULAIR (užívaný ústami) nie je určený na liečbu akútnych astmatických záchvatov. Ak sa záchvat objaví, riadte sa pokynmi, ktoré Vám pre Vaše dieťa dal lekár. Vždy pri sebe majte inhalačný záchranný liek Vášho dieťaťa na astmatický záchvat.
- Je dôležité, aby Vaše dieťa užívalo všetky lieky na astmu, ktoré mu predpísal lekár. SINGULAIR sa nemá používať namiesto iných astmatických liekov, ktoré lekár Vášmu dieťaťu predpísal.
- Ak Vaše dieťa užíva antiastmatiká, majte na pamäti, že ak sa u neho objaví kombinácia príznakov, ako ochorenie podobné chrípke, mravenčenie alebo znecitlivenie horných alebo dolných končatín, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka, máte sa obrátiť na svojho lekára.
- Vaše dieťa nemá užívať kyselinu acetylsalicylovú alebo protizápalové lieky (známe tiež ako nesteroidové protizápalové lieky alebo NSA), ak zhoršujú jeho astmu.

Užívanie iných liekov

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok lieku SINGULAIR alebo SINGULAIR môže mať vplyv na účinok iných liekov, ktoré Vaše dieťa užíva.

Ak Vaše dieťa užíva alebo v poslednom čase užívalo ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, prosím, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Skôr, ako Vaše dieťa začne užívať SINGULAIR, informujte svojho lekára, ak užíva niektoré z nasledujúcich liečiv:

- fenobarbital (používaný na liečbu epilepsie),
- fenytoín (používaný na liečbu epilepsie),
- rifampicín (používaný na liečbu tuberkulózy a niektorých ďalších infekcií).

Užívanie lieku SINGULAIR s jedlom a nápojmi

SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety sa nemajú užívať bezprostredne s jedlom, majú sa užiť minimálne 1 hodinu pred alebo dve hodiny po jedle.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento odsek nie je pre SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety aplikovateľný, pretože liek je určený na použitie u detí vo veku 2 až 5 rokov, nasledovné informácie sa však vzťahujú na liečivo - montelukast.

Používanie v tehotenstve

Ženy, ktoré sú tehotné alebo plánujú otehotnieť, sa musia pred začatím užívania lieku SINGULAIR poradiť so svojím lekárom. Váš lekár určí, či môžete počas tohto obdobia SINGULAIR užívať.

Používanie pri dojčení

Nie je známe, či SINGULAIR prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, musíte sa pred užívaním lieku SINGULAIR poradiť so svojím lekárom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Tento odsek nie je pre SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety aplikovateľný, pretože liek je určený na použitie u detí vo veku 2 až 5 rokov, nasledovné informácie sa však vzťahujú na liečivo - montelukast.

Nepredpokladá sa, že SINGULAIR ovplyvní Vašu schopnosť viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. Individuálna odpoveď na liečbu sa však môže líšiť. Niektoré vedľajšie účinky (ako je závrat a ospalosť), ktoré boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s liekom SINGULAIR, môžu ovplyvniť schopnosť niektorých pacientov viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách lieku SINGULAIR

SINGULAIR žuvacie tablety obsahujú aspartám, zdroj fenylalanínu. Ak má Vaše dieťa fenylketonúriu (zriedkavé dedičné ochorenie metabolizmu), musíte vziať do úvahy, že každá 4-mg žuvacia tableta obsahuje fenylalanín (zodpovedajúci 0,674 mg fenylalanínu v jednej 4-mg žuvacej tablete).

3. AKO UŽÍVAŤ SINGULAIR

- Tento liek sa má dieťaťu podávať pod dohľadom dospelého. Pre deti, ktoré majú problémy s užitím žuvacej tablety, je k dispozícii lieková forma granulát.
- Vaše dieťa má užívať len jednu tabletu lieku SINGULAIR jedenkrát denne tak, ako to predpísal Váš lekár.
- Liek sa má užívať, aj keď Vaše dieťa nemá žiadne príznaky, ako aj pri akútnom astmatickom záchvate.
- Zabezpečte, aby Vaše dieťa vždy užívalo SINGULAIR tak, ako Vám povedal Váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u lekára Vášho dieťaťa alebo lekárnika.
- Užíva sa ústami.

Deti vo veku 2 až 5 rokov

Jedna 4-mg žuvacia tableta denne sa má užívať večer. SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety sa nemajú užívať bezprostredne s jedlom, má sa užiť minimálne 1 hodinu pred alebo 2 hodiny po jedle.

Ak Vaše dieťa užíva SINGULAIR, uistite sa, že neužíva žiadne iné lieky, ktoré obsahujú rovnaké liečivo, montelukast.

Pre deti vo veku 2 až 5 rokov je k dispozícii SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety a 4 mg granulát. Pre deti vo veku 6 až 14 rokov je k dispozícii SINGULAIR 5 mg žuvacie tablety. SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety sa neodporúča deťom mladším ako 2 roky.

Ak Vaše dieťa užije viac lieku SINGULAIR ako má

Ľahko kontaktujte lekára Vášho dieťaťa a poraďte sa s ním.

Vo väčšine prípadov predávkovania neboli hlásené žiadne vedľajšie účinky. Medzi najčastejšie sa vyskytujúce príznaky hlásené pri predávkovaní u dospelých a detí patrili bolesť brucha, ospalosť, smäd, bolesť hlavy, vracanie a hyperaktivita.

Ak zabudnete Vášmu dieťaťu podať SINGULAIR

Snažte sa podávať SINGULAIR podľa predpisu. Ak však Vaše dieťa vynechá dávku, jednoducho pokračujte podľa obvyklej schémy jedna tableta jedenkrát denne.

Nepodávajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak Vaše dieťa prestane užívať SINGULAIR

SINGULAIR môže liečiť astmu Vášho dieťaťa len vtedy, ak ho Vaše dieťa naďalej užíva.

Je dôležité, aby Vaše dieťa naďalej pokračovalo v užívaní lieku SINGULAIR počas celej doby, ako ho lekár predpisuje. To pomôže kontrolovať astmu Vášho dieťaťa.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, povedzte to lekárovi Vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

4. MOŽNÉ VEĎAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, SINGULAIR môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

V klinických štúdiách s liekom SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety najčastejšie hlásené vedľajšie účinky (vyskytujúce sa aspoň u 1 zo 100 pacientov a menej ako u 1 z 10 liečených detských pacientov) považované za súvisiace s liekom SINGULAIR boli:

- bolesť brucha,
- smäd.

Okrem toho, nasledovný vedľajší účinok bol hlásený v klinických štúdiách s liekom SINGULAIR 10 mg filmom obalené tablety a 5 mg žuvacie tablety:

- bolesť hlavy.

Tieto účinky boli zvyčajne mierne a vyskytli sa vo vyššej frekvencii u pacientov liečených liekom SINGULAIR než pri placebe (tableta neobsahujúca žiadne liečivo).

Po uvedení lieku do praxe boli dodatočne hlásené nasledovné vedľajšie účinky:

- alergické reakcie vrátane vyrážky, opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti pri dýchaní alebo prehltnutí, svrbenie a žihľavka;
- únava, nepokoj, agitovanosť vrátane agresívneho správania, podráždenosť, tras, depresia, samovražedné myšlienky a činy (vo veľmi zriedkavých prípadoch), závrat, ospalosť, halucinácie, abnormality snov vrátane nočných mór a ťažkosti so zaspávaním, mravenčenie/znecitlivenie, záchvat;
- pocit choroby, bolesť kĺbov alebo svalov, svalové kŕče, sucho v ústach, nauzea, vracanie, trávacie ťažkosti, hnačka, hepatitída;
- zvýšený sklon ku krvácaniu, podliatina, citlivé červené opuchliny pod kožou, najčastejšie na predkolení (erythema nodosum), búšenie srdca;
- opuch.

U astmatických pacientov liečených montelukastom boli hlásené veľmi zriedkavé prípady kombinácie príznakov, ako je ochorenie podobné chrípke, mravenčenie alebo znecitlivenie horných a dolných končatín, zhoršenie pľúcnych príznakov a/alebo vyrážka (Churgov-Straussov syndróm). Ak sa u Vášho dieťaťa objaví jeden alebo viacero z týchto príznakov, musíte o tom ihneď informovať svojho lekára.

Pre ďalšie informácie o vedľajších účinkoch sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika. Ak Vaše dieťa začne pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, lekárovi Vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ SINGULAIR

- Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

- Nepoužívajte tento liek po dátume, ktorý je znázornený na blistri šiestimi číslicami po EXP. Prvé dve číslice označujú mesiac, posledné štyri číslice označujú rok. Doba použiteľnosti tohto lieku sa končí na konci uvedeného mesiaca.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.
- Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Informujte sa u svojho lekárnika ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo SINGULAIR obsahuje

- Liečivo je montelukast. Každá tableta obsahuje sodnú soľ montelukastu, čo zodpovedá 4 mg montelukastu.
- Ďalšie zložky sú:
manitol, mikrokryštalická celulóza, hyprolóza (E 463), červený oxid železitý (E 172), sodná soľ kroskarmelózy, čerešňová aróma, aspartám (E951) a magnéziumstearát.

Ako vyzerá SINGULAIR a obsah balenia

SINGULAIR 4 mg žuvacie tablety sú ružové, oválne, bikonvexné tablety s vyrytým SINGULAIR na jednej strane a MSD 711 na druhej strane.

Blistre v baleniach po: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 a 200 tabliet.

Blistre (umožňujúce oddelenie jednotlivej dávky) v baleniach po: 49, 50 a 56 tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

{Má byť vyplnené národne.}

Informácie podáva

{Má byť vyplnené národne.}

Tento liek je schválený v členských štátoch EEA pod nasledujúcimi názvami:

Belgicko, Bulharsko, Cyprus, Česká republika, Dánsko, Estónsko, Fínsko, Grécko, Holandsko, Írsko, Island, Litva, Lotyšsko, Luxembursko, Maďarsko, Malta, Nemecko, Nórsko, Poľsko, Portugalsko, Rakúsko, Rumunsko, Slovenská republika, Slovinsko, Španielsko, Švédsko, Taliansko, Veľká Británia:

SINGULAIR

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {DD.MM.RRRR}.