

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, PREDLAGATELJEV / IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Avstrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Dunaj Avstrija	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Belgija	Merck Sherp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruselj Belgija	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Bolgarija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofija Bolgarija	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Bolgarija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofija Bolgarija	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Ciper	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	SINGULAIR	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Ciper	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Češka	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Danska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin Estonija	Singulair Mini 4mg	4mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Estonija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Talin Estonija	Singulair 4mg	4mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Finska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nizozemska	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Nemčija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Nemčija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Nemčija	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Grčija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grčija	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Grčija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grčija	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Madžarska	MSD Magyarország Kft. 1123 Budimpešta, Alkotás u. 50., Madžarska	Singulair	4mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Irska	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Velika Britanija	Singulair Paediatric	4mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Irska	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Velika Britanija	Singulair Paediatric	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Italija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rim Italija	SINGULAIR	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Italija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italija	MONTEGEN	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Italija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rim Italija	SINGULAIR	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Italija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italija	MONTEGEN	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvija	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvija	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR MINI	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Litva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litva	SINGULAIR	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruselj Belgija	SINGULAIR MINI	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Luksemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bruselj Belgija	SINGULAIR	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Velika Britanija	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Velika Britanija	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Nizozemska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nizozemska	Singulair Kleuter	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Norveška	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Poljska	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varšava Poljska	SINGULAIR 4	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalska	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Portugalska	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalska	Singulair Infantil	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Romunija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarešta Romunija	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Romunija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarešta Romunija	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Slovenija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenija	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Slovenija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenija	Singulair 4 mg zvečljive tablete	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Slovaška	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nizozemska	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg
Španija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Španija	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Španija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Španija	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>	<u>Vsebina (koncentracija)</u>
Švedska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nizozemska	Singulair	4 mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Velika Britanija	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Zrnca	Peroralna uporaba	
Velika Britanija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, the Velika Britanija	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Žvečljive tablete	Peroralna uporaba	4 mg

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA SINGULAIR IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (GLEJTE DODATEK I)

Cilj tega napotitvenega postopka je uskladitev podatkov o zdravilu Singulair 4 mg žvečljive tablete in 4 mg peroralna zrnca z indikacijami, ki so v postopkih medsebojnega priznavanja že odobrene za otroke, stare od 2 do 5 let ter od 6 mesecev do 2 let, pri čemer ima Finska vlogo referenčne države članice. Hkrati je med tem napotitvenim postopkom imetnik dovoljenja za promet z zdravilom posodobil modul 3 v format CTD.

Zdravilna učinkovina v zdravilu Singulair je montelukast natrij, ki je antagonist receptorja za levkotrien-1. Montelukast natrij se uporablja kot dodatno zdravljenje (sočasno s steroidi za vdihavanje) in za preprečevanje bronhokonstrikcije, ki jo povzroči telesna vadba.

Obliki za uporabo pri otrocih, 4 mg žvečljive tablete oziroma 4 mg peroralna zrnca, sta dostopni od leta 2000 oziroma 2002. Od leta 2002 so indikacije v okviru postopka medsebojnega priznavanja vključevale tudi monoterapijo s 4 mg pediatrično obliko za blago astmo v izjemnih primerih, tj. ko kortikosteroidov za inhaliranje ni možno uporabiti.

Zdravilo Singulair 4 mg žvečljive tablete je od svoje odobritve, pridobljene v postopku medsebojnega priznavanja leta 2000, na voljo v vseh trenutnih državah članicah EU (ter v IS in NO), razen v FR. Zdravilo Singulair 4 mg peroralna zrnca je bilo v postopku medsebojnega priznavanja leta 2002 odobreno v 16 državah članicah (ni bilo odobreno v AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK). Za to obliko sta dovoljenje za promet odobrili tudi IS in NO.

Kakovost

Imetnik dovoljenja za promet je predložil usklajena modula 3 v formatu CTD za zdravili Singulair 4 mg zrnca in 4 mg žvečljive tablete. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet predložil predlog usklajenih kemijsko-farmacevtskih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo.

Uskladitev povzetkov glavnih značilnosti zdravila

Imetnik dovoljenja za promet je izbral poglavja, ki so se najbolj razlikovala in so bila predmet usklajevanja v postopku napotitve. Vsa druga poglavja povzetkov glavnih značilnosti zdravila bodo usklajena, kot so bila odobrena v postopku medsebojnega priznavanja.

Za uskladitev so bila predložena naslednja poglavja povzetkov glavnih značilnosti zdravila: 4.1 Terapevtske indikacije, 4.2 Odmerjanje in način uporabe, 4.3 Kontraindikacije, 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, 4.8 Neželeni učinki in 6.5 Rok uporabnosti.

Povzetki glavnih značilnosti zdravila, ki jih je predlagal imetnik dovoljenja za promet, so bili v postopku medsebojnega priznavanja odobreni v „starih“ državah članicah ter v CY in IS. Indikacije v teh povzetkih glavnih značilnosti zdravila so najbolj omejujoče od vseh odobrenih indikacij v državah članicah EU in so odobrene v večini držav.

Poleg tega je bil zadnji postopek variacije končan 10. septembra 2007 in povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v omenjenem postopku, so v skladu s predlogi imetnika dovoljenja za promet v okviru tega napotitvenega postopka.

Klinična učinkovitost: uporaba kot dodatno zdravljenje

Zdravilo Singulair je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let z blago do zmerno perzistentno astmo, ki boleznijo ne morejo zadostno nadzorovati z vdihavanjem kortikosteroidov in s kratkotrajno delujočimi β -agonisti, uporabljenimi po potrebi.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet je predložil dokazno dokumentacijo za to indikacijo 4 mg peroralna zrnca pri otrocih, starih od 6 mesecev do 2 let, ki je temeljila na farmakokinetičnih podatkih

PN 136/138, podpornih varnostnih podatkih PN 176 in ekstrapolaciji učinkovitosti na to starostno skupino na podlagi učinkovitosti, dokazane pri starejših otrocih (starih 2-5 let, 6-14 let) v skladu s priporočili ICH E11. Predstavljeni sta bili tudi poročili o učinkovitosti iz dveh kliničnih študij (P176 in P072-02; dvojno zaslepljeni, randomizirani, nadzorovani s placebom, z vzporednimi skupinami) za obliki 4 mg peroralna zrnca in žvečljive tablete. Dokazano je bilo, da je montelukast v primerjavi s placebom povzročil izboljšanje spremenljivk astme. Učinek montelukasta na astmo je bil zmeren, vendar dosleden pri vseh spremenljivkah, ter v skladu z rezultati študij pri odraslih in starejših otrocih.

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet je omenil tudi prvotno vlogo za 10 mg filmsko obložene tablete in 5 mg žvečljive tablete, kjer so predstavljeni rezultati dveh s placebom nadzorovanih kliničnih študij pri več kot 1600 odraslih bolnikih z blago do zmerno astmo. Dokazali so, da montelukast (10 mg enkrat dnevno pred spanjem) v primerjavi s placebom izboljša dihalne funkcije, zmanjša simptome astme in rabo beta-agonista ter izboljša kakovost življenja. V treh aktivno kontroliranih študijah pri skoraj 1000 odraslih bolnikih z blago do zmerno astmo so dokazali, da je učinek montelukasta (10 mg enkrat dnevno) večji od placeba, vendar manjši od vdihanega beklometazona dipropionata (400 µg/dan).

Predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet je navedel tudi prvotno vlogo za 5 mg žvečljive tablete, kjer so predstavljeni rezultati študije pri 336 otrocih (starih od 6 do 14 let). Dokazali so, da ima montelukast (5 mg enkrat na dan) antiastmatičen učinek, ki je večji od učinka placeba. Vendar ni bilo podatkov iz študij, kjer bi primerjali montelukast z aktivnim zdravljenjem otrok.

Ker podatki o učinkovitosti pri otrocih, starih od 6 mesecev do 2 let, niso dovolj robustni je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) zahteval, da predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet v poglavju 4.2 navede bolj podrobno navodilo, kako spremljati in vrednotiti učinek zdravljenja. Sprejet je bil naslednji popravek poglavja 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila Singulair 4 mg peroralna zrnca:

Podatki o učinkovitosti iz kliničnih preskušanj pri otrocih, starih od 6 mesecev do 2 let s perzistentno astmo, so omejeni. Odziv na montelukast pri bolniku je treba ovrednotiti po 2 do 4 tednih zdravljenja. Zdravljenje je treba prekiniti, če opazite, da odziva ni.

Naknadno je bilo popravljeno poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila Singulair 4 mg peroralna zrnca z vključitvijo naslednjega besedila:

Diagnozo perzistentne astme pri zelo majhnih otrocih (6 mesecev – 2 leti) mora postaviti pediater ali pulmolog.

Po temeljitem posvetovanju je CHMP menil, da so klinični podatki, predloženi v podporo dodatnemu zdravljenju pri zelo majhnih otrocih, zadostni za odobritev ob upoštevanju, da je bila ta oblika odobrena za uporabo pri otrocih, starih od 6 mesecev do 2 let, v približno 52 državah, vključno s 17 od 27 držav članic Evropske unije (EU) (prva odobritev leta 2002) ter v Islandiji in Norveški. V glasovanju po ustni obrazložitvi predlagatelja/imetnika dovoljenja za promet je bila večina Odbora (26+2 za, 3 proti) za sprejem indikacije, kakor jo je predlagal predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet, z vključitvijo zdravljenja zelo majhnih otrok (starih od 6 mesecev do 2 let), če je postavljena diagnoza perzistentne astme.

Zato se CHMP strinja z naslednjo predlagano indikacijo za 4 mg žvečljive tablete:

„Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih, starih od 2 do 5 let, z blago do zmerno perzistentno astmo, ki bolezni ne morejo zadostno nadzorovati z vdihavanjem kortikosteroidov in s kratkotrajno delujočimi β-agonisti, uporabljenimi po potrebi.“

CHMP se strinja z naslednjo predlagano indikacijo za 4 mg peroralna zrnca:

„Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let, z blago do zmerno perzistentno astmo, ki bolezni ne morejo zadostno

nadzorovati z vdihavanjem kortikosteroidov in s kratkotrajno delujočimi β -agonisti, uporabljenimi po potrebi.“

Klinična učinkovitost: samostojno zdravljenje za astmo

Zdravilo Singulair se lahko uporabi tudi kot alternativa nizkim odmerkom vdihanih kortikosteroidov za bolnike (4 mg peroralna zrnca, žvečljive tablete: 2 do 5 let starosti) z blago perzistentno astmo, ki nimajo nedavne anamneze resnih astmatičnih napadov, ki so zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, ter z dokazano nezmožnostjo uporabe kortikosteroidov za vdihavanje.

Predloženi sta bili dve dolgoročni študiji, ki podpirata indikacijo kot samostojno zdravljenje. Obe študiji sta bili dvojno slepi, randomizirani in s paralelnimi skupinami. Študija P910 (trajanje zdravljenja 52 tednov) je bila opravljena pri otrocih, starih od 6 do 14 let, študija P907 pa pri bolnikih, starih od 2 do 6 let. Rezultati študije P910 kažejo, da lahko pri zdravljenju blage, perzistentne astme z montelukastom dosežemo dobro razmerje med koristmi in tveganji kakor z flutikazonom za vdihavanje. Učinek zdravljenja z montelukastom je manjši od učinka flutikazona, vendar je razlika dovolj majhna, da se šteje za klinično nepomembno ter da jo lahko nadomestimo z boljšim upoštevanjem navodil za zdravljenje zaradi peroralnega dajanja montelukasta enkrat dnevno namesto vdihavanja flutikazona dvakrat dnevno. Koristen učinek montelukasta je tudi, ker ne vpliva na hitrost rasti. Rezultati študije P907 so pokazali večjo učinkovitost montelukasta od placeba.

Zaradi pomanjkanja podatkov o učinkovitosti za to indikacijo pri bolnikih, mlajših od 2 let, se je odbor CHMP posvetoval z Odborom za pediatrijo glede ekstrapolacije podatkov iz študij, opravljenih pri starejših otrocih, da bi ovrednotili varnost/učinkovitost montelukasta pri zelo majhnih otrocih. Odbor za pediatrijo se je odločil na podlagi pediatričnega priročnika GINA 2006 in posredovanja strokovnjakov, da zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov pri bolnikih z astmo, starih od 6 mesecev do 2 let, farmakokinetičnih podatkov bolnikov z diagnozo astme, starih od 2 do 5 let, ni možno ekstrapolirati na prej omenjeno populacijo z istimi simptomi. Piskajoče dihanje, ki ga opazimo pri mlajši starostni skupini, lahko pripišemo številnim diagnozam (virusna okužba, bronhiolitis zaradi RSV ali zgodnjim simptomom klasične astme). Zato je Odbor za pediatrijo izrazil potrebo po izvedbi študij za natančno opredelitev populacije bolnikov, ki naj bi prejemale montelukast natrij za zdravljenje blage perzistentne astme.

Vendar želi predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet za montelukast le ohranitev indikacije kot samostojnega zdravljenja za blago do zmerno perzistentno astmo pri otrocih, starih od 2 do 5 let. Zato se CHMP strinja z naslednjo predlagano indikacijo za 4 mg žvečljive tablete in 4 mg peroralna zrnca:

„Zdravilo Singulair se lahko uporabi tudi kot alternativa nizkim odmerkom vdihanih kortikosteroidov za bolnike, stare od 2 do 5 let, z blago perzistentno astmo, ki nimajo nedavne anamneze resnih astmatičnih napadov, ki so zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, ter dokazano nezmožnostjo uporabe kortikosteroidov za vdihanje.“

Klinična učinkovitost: astma zaradi telesne vadbe

Zdravilo Singulair je indicirano tudi kot profilaksa za astmo, kjer je prevladujoča komponenta bronhokonstrikcija, povzročena s telesno vadbo.

V dvojno slepih, randomiziranih študijah je bil dokazan antiastmatični učinek montelukasta pri astmi, povzročeni s telesno vadbo pri odraslih. Učinek je bil razviden v 12 tednih zdravljenja. Na učinek spol ali rasa preiskovancev nista vplivala. V majhni študiji pri 27 otrocih so ugotovili, da montelukast verjetno ščiti otroke pred bronhokonstrikcijo, ki jo povzroči telesna vadba. Ta indikacija za mlajše otroke temelji v veliki meri na teh podatkih ob upoštevanju farmakokinetike montelukasta (hitra absorpcija) in podatkih pri odraslih, ki kažejo hiter nastop učinka.

Ker je omejitev aktivnosti zaradi astme pri zelo majhnih otrocih (mlajših od 2 let) težko vrednotiti, je predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet popravil indikacijo tako, da se nanaša le na otroke, stare

najmanj 2 leti. Zaradi tega je končna, popravljena indikacija za 4 mg žvečljive tablete in 4 mg peroralna zrnca naslednja:

„Zdravilo Singulair je indicirano tudi za profilakso astme pri otrocih, starih najmanj 2 leti, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno vadbo povzročena bronhokonstrikcija.“

Odbor CHMP je dodatno zahteval, da predlagatelj/imetnik dovoljenja za promet v poglavju 4.2 navede bolj podrobno navodilo, kako spremljati in vrednotiti učinke zdravljenja. Zato je bilo sprejeto naslednje besedilo poglavja 4.2 za 4 mg žvečljive tablete in 4 mg peroralna zrnca:

*Zdravilo SINGULAIR kot profilaksa za astmo pri otrocih, starih od 2 do 5 let, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno vadbo povzročena bronhokonstrikcija.
Pri otrocih, starih od 2 do 5 let, je lahko s telesno vadbo povzročena bronhokonstrikcija prevladujoča manifestacija perzistentne astme, ki zahteva zdravljenje s kortikosteroidi za vdihanje. Odziv na montelukast pri bolnikih je treba ovrednotiti po 2 do 4 tednih zdravljenja. Če ni dosežen zadovoljiv odziv, je treba preučiti možnosti dodatnega ali drugega zdravljenja.“*

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJA IN NAVODILA ZA UPORABO

Ob upoštevanju naslednjega:

- predmet napotitvenega postopka je bilo usklajevanje povzetkov glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodil za uporabo ter modula 3,

- povzetki glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodila za uporabo, ki so jih predlagali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, so bili ovrednoteni na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

- odbor CHMP je menil, da je dovoljenje za promet z zdravilom možno uskladiti za zdravilo Singulair 4 mg zrnca (prej znano kot peroralna zrnca) za bolnike, stare od 6 mesecev do 5 let, za naslednje indikacije:

- Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih, starih od 6 mesecev do 5 let, z blago do zmerno perzistentno astmo, ki bolezni ne morejo zadostno nadzorovati z vdihavanjem kortikosteroidov in s kratkotrajno delujočimi β -agonisti, uporabljenimi po potrebi.
- Zdravilo SINGULAIR se lahko uporabi tudi kot alternativa nizkim odmerkom vdihanih kortikosteroidov za bolnike, stare od 2 do 5 let, z blago perzistentno astmo, ki nimajo nedavne anamneze resnih astmatičnih napadov, ki so zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, ter dokazano nezmožnostjo uporabe kortikosteroidov za vdihanje (glejte poglavje 4.2).
- Zdravilo SINGULAIR je indicirano tudi za profilakso astme pri otrocih, starih najmanj 2 leti, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno vadbo povzročena bronhokonstrikcija.

- odbor CHMP je menil, da je dovoljenje za promet z zdravilom možno uskladiti za zdravilo Singulair 4 mg žvečljive tablete za bolnike, stare od 2 do 5 let, za naslednje indikacije:

- Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih bolnikih, starih od 2 do 5 let, z blago do zmerno perzistentno astmo, ki bolezni ne morejo zadostno nadzorovati z vdihavanjem kortikosteroidov in s kratkotrajno delujočimi β -agonisti, uporabljenimi po potrebi.

- Zdravilo SINGULAIR se lahko uporabi tudi kot alternativa nizkim odmerkom vdihanih kortikosteroidov za bolnike, stare od 2 do 5 let, z blago perzistentno astmo, ki nimajo nedavne anamneze resnih astmatičnih napadov, ki so zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, ter dokazano nezmožnostjo uporabe kortikosteroidov za vdihavanje (glejte poglavje 4.2).
- Zdravilo SINGULAIR je indicirano tudi kot profilaksa za astmo pri otrocih, starih najmanj 2 leti, pri katerih je prevladujoča komponenta s telesno vadbo povzročena bronhokonstrikcija.

je odbor CHMP priporočil odobritev dopolnila dovoljenj(a) za promet z zdravilom Singulair in povezana imena (glejte Dodatek I), katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo so navedeni v Dodatku III.

DODATEK III

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

SINGULAIR 4 mg zrnca

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečka zrnca vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zrnca.

Bela zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 6 mesecev do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo SINGULAIR se lahko uporabi za zdravljenje blage persistentne astme pri bolnikih, starih 2 do 5 let, namesto majhnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida, in sicer pri otrocih, ki v zadnjem času niso imeli hujših napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, in pri katerih se je izkazalo, da niso zmožni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo SINGULAIR je od 2. leta starosti dalje indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe. Odmerek za otroke, stare 6 mesecev do 5 let, je ena vrečka 4 mg zrnca na dan – zvečer. Znotraj te starostne skupine odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov o učinkovitosti iz kliničnih študij pri 6 mesecev do 2 leti starih bolnikih s persistentno astmo je malo. Po 2 do 4 tednih je pri bolnikih treba oceniti odziv na zdravljenje z montelukastom. V primeru pomanjkanja odziva je treba zdravljenje ukiniti. Zdravila SINGULAIR v obliki 4 mg zrnca ne priporočamo za mlajše od 6 mesecev.

Uporaba SINGULAIR zrnca:

SINGULAIR zrnca se lahko zaužije tako, da se jih da direktno v usta ali pa se jih zmeša s polno žlico redke hrane (npr. Jabolčno čežano, sladoledom, korenčkom in rižem), ki mora biti hladna ali sobne temperature. Vrečko se lahko odpre šele tik pred uporabo. Po odprtju je treba celoten odmerek SINGULAIR zrnca zaužiti takoj (v 15 minutah). Če se zmešajo s hrano, se SINGULAIR zrnca ne sme shraniti v hladilniku za kasnejšo uporabo. SINGULAIR zrnca niso namenjena raztapljanju v tekočini. Lahko pa se tekočino popije po zaužitju zrnca. SINGULAIR zrnca se lahko zaužije ne glede na obrok hrane.

Splošna priporočila: Terapevtski učinek zdravila SINGULAIR na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila SINGULAIR nadaljujejo, čeprav je astma pod nadzorom, in tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

Zdravilo Singulair kot alternativa majhnim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov za blago persistentno astmo:

Montelukasta ne priporočamo za samostojno zdravljenje zmerne persistentne astme. O uporabi montelukasta kot alternativni za majhne odmerke inhalacijskih kortikosteroidov pri 2 do 5 let starih otrocih z blago persistentno astmo lahko razmislimo le pri bolnikih, ki v zadnjem času niso imeli hudih napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, in pri katerih se je izkazalo, da niso sposobni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.1). Blaga persistentna astma je definirana s simptomi več kot enkrat na teden, vendar ne vsak dan, nočnimi simptomi več kot dvakrat na mesec a manj kot enkrat na teden in normalno pljučno funkcijo med epizodami. Če do kontrole (običajno v roku enega meseca) zadosten nadzor astme ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju glede na stopenjsko zdravljenje astme. Pri bolnikih je treba periodično ocenjevati nadzor astme.

Zdravilo SINGULAIR za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, pri katerih gre predvsem za bronhokonstrikcijo ob naporu:

Pri 2 do 5 let starih bolnikih se persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem z bronhokonstrikcijo ob naporu. Bolnike je treba pregledati po 2 do 4 tednih zdravljenja z montelukastom. V primeru neustreznega odziva je treba razmisliti o dodatnem ali drugačnem zdravljenju.

Zdravljenje z zdravilom SINGULAIR v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.

Če se zdravilo SINGULAIR uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, se z njim ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za bolnike, stare 15 let ali več.

5 mg žvečljive tablete so na voljo za otroke, stare 6 do 14 let.

4 mg žvečljive tablete so na voljo kot druga možna oblika za otroke, stare 2 do 5 let.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo persistentne astme pri zelo majhnih otrocih (6 mesecev - 2 leti) postavi pediater ali pulmolog.

Bolnikom je treba naročiti, da za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo peroralnega montelukasta in da imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Če potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Z montelukastom se ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasni uporabi z montelukastom odmerke peroralnih kortikosteroidov lahko zmanjša.

V redkih primerih imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, sistemsko eozinofilijo, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kot je Churg-Straussov sindrom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, a ne vedno, povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Možnost, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma ne

more biti ne izključena ne potrjena. Zdravniki morajo biti pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi načini zdravljenja, ki se rutinsko uporabljajo za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerki montelukasta ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo plazemska koncentracija - čas (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker montelukast presnavlja CYP 3A4 je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

In vitro študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Majhno število podatkov iz razpoložljivih podatkovnih baz z nosečnostmi ne kaže vzročne povezave med zdravilom SINGULAIR in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Zdravilo SINGULAIR se med nosečnostjo lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

Uporaba v obdobju dojenja

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, če se montelukast izloča v materino mleko pri človeku.

Zdravilo SINGULAIR se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ne pričakujemo, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let,
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let.
- 4 mg zrnca pri 175 pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let.

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, poročali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), in sicer pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Odrasli bolniki 15 let in starejši (dve 12- tedenski študiji; n=795)	Pediatrični bolniki 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56- tedenski študiji; n=615)	Pediatrični bolniki 2 do 5 let (ena 12- tedenska študija; n=461) (ena 48- tedenska študija; n=278)	Pediatrični bolniki 6 mesecev do 2 let (ena 6-tedenska študija; n=175)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol		hiperkinezija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				astma
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu	driska
Bolezni kože in podkožja				ekcematozni dermatitis, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja	

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preizkušanjih z manjšim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil. Skupno se je 502 pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, z montelukastom zdravilo vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dalj časa, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dalj časa. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil. Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 let, se pri zdravljenju do 3 mesece ni spremenil.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: povečano nagnjenje h krvavitvam

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo, jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje: nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, nespečnost, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, vznemirjenostjo, razburjenostjo z agresivnim obnašanjem in tremorjem), depresija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost) v zelo redkih primerih

Bolezni živčevja: omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad

Srčne bolezni: palpitacije

Bolezni prebavil: diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST), holestatski hepatitis

Bolezni kože in podkožja: angioedem, modrice, urtikarija, srbež, izpuščaj, nodozni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgijska, mialgijska vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem. Zelo redko so tekom zdravljenja z montelukastom pri astmatikih poročali o primerih Churg-Straussovega sindroma (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših študijah pa približno en teden do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V večini poročil o prevelikem odmerjanju neželenih učinkov ni bilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Ni znano, če se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in iz eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske receptorje (CysLT), ki jih najdemo v človeških dihalnih poteh, in povzročajo reakcije v dihalnih poteh, vključno z bronhokonstrikcijo, izločanjem sluzi, spremenjeno prepustnostjo žil in kopičenjem eozinofilcev.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivno veže na CysLT₁ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, izzvano z inhalacijo LTD_4 že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralni aplikaciji. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe – zgodnjo in pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi zaviranja reakcije na antigen. Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem ko je izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha (FEV_1) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) in pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (za -26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot pri placebu.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV_1 : 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70 % proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan s

podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV₁ 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom visok odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom, dosegel podobne klinične odzive (npr: 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom, je doseglo izboljšanje FEV₁ za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV₁ za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFR za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni študiji za primerjavo montelukasta in inhalacijskega flutikazona v učinkovitosti nadzora astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, z blago persistentno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona v povečevanju odstotka dni, ko olajševalno zdravilo ni potrebno (primarni cilj študije). V povprečju se je v 12-mesečnem obdobju zdravljenja odstotek dni, ko olajševalno zdravilo ni bilo potrebno, povečal z 61,6 na 84,0 v skupini, ki je prejela montelukast, in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično pomembna (-2,8 s 95-odstotnim IZ; -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši. Oba, montelukast in flutikazon, sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ki so jih ovrednotili v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

FEV₁ se je povečal z 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejela montelukast, in z 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju FEV₁ (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95-odstotnim IZ (-0,06, 0,02). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v % napovedanega FEV₁ je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med spremembama od začetne vrednosti v % napovedanega FEV₁ (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95-odstotnim IZ (-3,6, -0,7).

Odstotek dni z uporabo agonistov beta se je zmanjšal z 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejela montelukast, in z 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v odstotku dni z uporabo agonistov beta (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 2,7 s 95-odstotnim IZ (0,9, 4,5).

Odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk nujne zdravniške pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je bil 32,2 v skupini, ki je prejela montelukast, in 25,6 v skupini, ki je prejela flutikazon; razmerje obetov (odds ratio) (95-odstotni IZ) je bilo pomembno: enako 1,38 (1,04, 1,84).

Odstotek bolnikov, ki so tekom študije uporabljali sistemske (večinoma peroralne) kortikosteroide, je bil 17,8 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 10,5 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 7,3 % s 95-odstotnim IZ (2,9, 11,7).

V 12-tedenski s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje [inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroide ali inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) natrijev kromoglikat]. Šestdeset odstotkov bolnikov ni bilo na nobenem drugem kontrolnem zdravljenju. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi uporabo agonistov beta za uporabo "po potrebi" in uporabo s kortikosteroidov kot rešitev v primeru poslabšanja astme. Bolniki, ki so prejeli montelukast, so bili več dni brez astme kot tisti, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno ($p \leq 0,001$) zmanjšal letni delež epizod poslabšanja (EP) astme (1,60 EP proti 2,34 EP); [EP je definirana kot ≥ 3 zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, zaradi katerih je potrebna uporaba agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih) ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95-odstotnim IZ (16,9, 44,1).

Učinkovitost montelukasta pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesece do 2 let, podpira ekstrapolacija dokazane učinkovitosti pri 2 leti in več starih bolnikih z astmo in temelji na podobnih farmakokinetičnih podatkih ter predpostavki, da so potek in patofiziologija bolezni ter učinki zdravila med tema populacijama bistveno podobni.

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV₁ 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji padec FEV₁ 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV₁ na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV₁ pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega dozirnega intervala.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejemali inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV₁ za 8,55 % proti -1,74 % glede na izhodišče in zmanjšanje celotne uporabe agonistov beta za -27,78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija. Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija ($c_{\max}$) dosežena 3 ure ($t_{\max}$) po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in $c_{\max}$. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih $c_{\max}$ dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4 mg žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, $c_{\max}$ dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna $c_{\max}$ je 66 % višja, medtem ko je povprečna $C_{\min}$ nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

Pri uporabi pri odraslih na tešče so 4 mg zrnca bioekvivalentna 4 mg žvečljivim tabletam. Pri pediatričnih bolnikih, starih 6 mesecev do 2 leti, je $c_{\max}$ dosežena 2 uri po zaužitju 4 mg zrnca. $C_{\max}$ je skoraj 2-krat večja kot pri odraslih, ki zaužijejo 10 mg tableto. Sočasno zaužitje jabolčne čežane ali standardnega obroka z veliko maščobami in zrnca ni imelo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko montelukasta, glede na AUC (1225,7 ng·h/ml z jabolčno čežano oz. 1223,1 ng·h/ml brez jabolčne čežane in 1191,8 ng·h/ml s standardnim obrokom z veliko maščobami oz. 1148,5 ng·h/ml brez obroka).

Porazdelitev. Montelukast je v več kot 99 % vezan na plazemske proteine. V stanju dinamičnega ravnovesja znaša volumen porazdelitve montelukasta povprečno 8 do 11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom na podganah kažejo minimalno prehajanje prek krvno-možganske bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

Presnova. Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

In vitro študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku je minimalen.

Izločanje. Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti odkrili v blatu, ki so ga zbirali 5 dni, in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih. Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni farmakokinetičnih podatkov.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60- krat večji odmerek od priporočenega pri odraslih) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Tega učinka ni bilo pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje sline, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti za več kot 24-krat večji od klinične ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičkov so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24-krat večji od klinične sistemske izpostavljenosti kliničnemu odmerku v primerjavi s kontrolnimi živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek usteza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg teškega odraslega).

Ugotovili so, da montelukast pri miših ni fototoksičen za UVA, UVB ali vidni spekter svetlobe pri odmerkih do 500 mg/kg/dan (približno > 200-kratna sistemsko izpostavljenost).

Montelukast ni bil ne mutagen v *in vitro* in *in vivo* preizkušanjih niti tumorogen pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
hiproloza (E 463)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakirano v polietilenske/aluminijaste/poliesterne vrečke v škatlah po 7, 20, 28 in 30 vrečk.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

1. IME ZDRAVILA

SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.

Pomožna snov: aspartam (E951) 1,2 mg na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljiva tableta

Roza, ovalne, bikonveksne tablete, z vtisnjeno oznako SINGULAIR na eni in MSD 711 na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo SINGULAIR je indicirano za zdravljenje astme kot dodatno zdravljenje pri tistih 2 do 5 let starih bolnikih z blago do zmerno persistentno astmo, pri katerih astma z inhalacijskimi kortikosteroidi ni ustrezno nadzorovana in pri katerih kratko delujoči agonisti beta za uporabo "po potrebi" ne omogočajo ustreznega kliničnega nadzora astme.

Zdravilo SINGULAIR se lahko uporabi za zdravljenje blage persistentne astme pri bolnikih, starih 2 do 5 let, namesto majhnega odmerka inhalacijskega kortikosteroida, in sicer pri otrocih, ki v zadnjem času niso imeli hujših napadov astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, in pri katerih se je izkazalo, da niso zmožni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo SINGULAIR je od 2. leta starosti dalje indicirano tudi za preprečevanje astme, ki se kaže predvsem kot bronhokonstrikcija ob naporu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odrasle osebe. Za otroke, ki žvečljive tablete težko zaužijejo, so na voljo zrnca (glejte Povzetek glavnih značilnosti za SINGULAIR 4 mg zrnca). Odmerek za otroke, stare 2 do 5 let, je ena 4 mg žvečljiva tableta na dan – zvečer. Zdravilo SINGULAIR je treba vzeti 1 uro pred ali 2 uri po obroku. Znotraj te starostne skupine odmerkov ni treba prilagajati. Zdravila SINGULAIR v obliki 4 mg žvečljivih tablet ne priporočamo za mlajše od 2 let.

Splošna priporočila: Terapevtski učinek zdravila SINGULAIR na parametre nadzora astme se pojavi v enem dnevu. Bolnikom je treba svetovati, da z jemanjem zdravila SINGULAIR nadaljujejo, čeprav je astma pod nadzorom, in tudi v obdobjih poslabšanja bolezni.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco ali blago do zmerno okvaro jeter odmerkov ni treba prilagajati. Podatkov za bolnike s hudo okvaro jeter ni. Odmerjanje je enako za bolnike obeh spolov.

Zdravilo Singulair kot alternativa majhnim odmerkom inhalacijskih kortikosteroidov za blago persistentno astmo:

Montelukasta ne priporočamo za samostojno zdravljenje zmerne persistentne astme. O uporabi montelukasta kot alternativni za majhne odmerke inhalacijskih kortikosteroidov pri otrocih z blago persistentno astmo lahko razmislimo le pri bolnikih, ki v zadnjem času niso imeli hudih napadov

astme, ki bi zahtevali uporabo peroralnih kortikosteroidov, in pri katerih se je izkazalo, da niso sposobni uporabljati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.1). Blaga persistentna astma je definirana s simptomi več kot enkrat na teden, vendar ne vsak dan, nočnimi simptomi več kot dvakrat na mesec a manj kot enkrat na teden in normalno pljučno funkcijo med epizodami. Če do kontrole (običajno v roku enega meseca) zadosten nadzor astme ni dosežen, je treba oceniti potrebo po dodatnem ali drugačnem protivnetnem zdravljenju glede na stopenjsko zdravljenje astme. Pri bolnikih je treba periodično ocenjevati nadzor astme.

Zdravilo SINGULAIR za preprečevanje astme pri 2 do 5 let starih bolnikih, pri katerih gre predvsem za bronhokonstrikcijo ob naporu:

Pri 2 do 5 let starih bolnikih se persistentna astma, ki zahteva zdravljenje z inhalacijskimi kortikosteroidi, lahko izraža predvsem z bronhokonstrikcijo ob naporu. Bolnike je treba pregledati po 2 do 4 tednih zdravljenja z montelukastom. V primeru neustreznega odziva je treba razmisliti o dodatnem ali drugačnem zdravljenju.

Zdravljenje z zdravilom SINGULAIR v primerjavi z drugimi načini zdravljenja astme.

Če se zdravilo SINGULAIR uporablja kot nadaljevanje zdravljenja z inhalacijskimi kortikosteroidi, se z njim ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih kortikosteroidov (glejte poglavje 4.4).

10 mg filmsko obložene tablete so na voljo za bolnike, stare 15 let ali več.

5 mg žvečljive tablete so na voljo za otroke, stare 6 do 14 let.

4 mg zrnca so na voljo za otroke, stare 6 mesecev do 5 let.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolnikom je treba naročiti, da za zdravljenje akutnih napadov astme nikoli ne uporabijo peroralnega montelukasta in da imajo za ta namen vedno na voljo svoje običajno olajševalno zdravilo. V primeru akutnega napada je treba uporabiti kratko delujoči inhalacijski agonist beta. Če potrebujejo več inhalacij kratko delujočih agonistov beta kot običajno, morajo bolniki poiskati zdravniško pomoč takoj, ko je mogoče.

Z montelukastom se ne sme nenadno zamenjati inhalacijskih ali peroralnih kortikosteroidov.

Ni podatkov, ki bi pokazali, da se pri sočasni uporabi z montelukastom odmerke peroralnih kortikosteroidov lahko zmanjša.

V redkih primerih imajo lahko bolniki, ki se zdravijo z antiastmatiki, vključno z montelukastom, sistemsko eozinofilijo, ki se včasih kaže s kliničnimi lastnostmi vaskulitisa, kot je Churg-Straussov sindromom. Ta sindrom se pogosto zdravi s sistemskimi kortikosteroidi. Ti primeri so bili običajno, a ne vedno, povezani z zmanjšanjem ali ukinitvijo peroralnega zdravljenja s kortikosteroidi. Možnost, da so antagonisti levkotrienskih receptorjev lahko povezani s pojavom Churg-Straussovega sindroma ne more biti ne izključena ne potrjena. Zdravniki morajo biti pozorni na eozinofilijo, vaskulitični izpuščaj, poslabšanje pljučnih simptomov, srčne zaplete in/ali nevropatijo. Bolnike, pri katerih se ti simptomi pojavijo, je treba ponovno obravnavati in ovrednotiti njihovo zdravljenje.

Zdravilo SINGULAIR vsebuje aspartam, ki je vir fenilalanina. Bolniki s fenilketonurijo morajo upoštevati, da vsaka 4 mg žvečljiva tableta vsebuje fenilalanin v količini, ki ustreza 0,674 mg fenilalanina na odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Montelukast lahko uporabljamo sočasno z drugimi načini zdravljenja, ki se rutinsko uporabljajo za preprečevanje in kronično zdravljenje astme. V študijah medsebojnega delovanja zdravil priporočeni klinični odmerki montelukasta ni imel klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko naslednjih učinkovin: teofilina, prednizona, prednizolona, peroralnih kontraceptivov (etinilestradiol/noretindron 35/1), terfenadina, digoksina in varfarina.

Pri osebah, ki so sočasno prejemale fenobarbital, se je površina pod krivuljo "plazemska koncentracija – čas" (AUC) za montelukast zmanjšala za približno 40 %. Ker montelukast presnavlja CYP 3A4 je predvsem pri otrocih pri uporabi montelukasta skupaj z induktorji CYP 3A4, kot so fenitoin, fenobarbital in rifampicin, potrebna previdnost.

In vitro študije so pokazale, da je montelukast močan zaviralec CYP 2C8. Vendar pa so podatki iz klinične študije interakcij med zdravili z montelukastom in rosiglitazonom (raziskovalni substrat, ki predstavlja učinkovine, ki se primarno presnavljajo s CYP 2C8) pokazali, da montelukast *in vivo* ne zavira CYP 2C8. Zato ne pričakujemo, da bi montelukast izrazito spremenil presnovo učinkovin, ki jih presnavlja ta encim (npr. paklitaksela, rosiglitazona in repaglinida).

4.6 Nosečnost in dojenje

Uporaba med nosečnostjo

Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na nosečnost ali razvoj zarodka/ploda.

Majhno število podatkov iz razpoložljivih podatkovnih baz z nosečnostmi ne kaže vzročne povezave med zdravilom SINGULAIR in malformacijami (t.j. okvarami okončin), o katerih so po prihodu zdravila na trg po svetu redko poročali.

Zdravilo SINGULAIR se med nosečnostjo lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

Uporaba v obdobju dojenja

Študije pri podganah so pokazale, da se montelukast izloča v mleko (glejte poglavje 5.3). Ni znano, če se montelukast izloča v materino mleko pri človeku.

Zdravilo SINGULAIR se pri doječih materah lahko uporablja le, če se oceni, da je to nedvomno nujno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ne pričakujemo, da bi montelukast vplival na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vendar pa so v zelo redkih primerih posamezniki poročali o dremavosti ali omotici.

4.8 Neželeni učinki

Montelukast so v kliničnih študijah preizkušali:

- 10 mg filmsko obložene tablete pri približno 4000 odraslih bolnikih, starih 15 let ali več,
- 5 mg žvečljive tablete pri približno 1750 pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let,
- 4 mg žvečljive tablete pri 851 pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let.

O naslednjih z zdravilom povezanih neželenih učinkih so v kliničnih študijah pri bolnikih, zdravljenih z montelukastom, poročali pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), in sicer pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo:

Organski sistem	Odrasli bolniki 15 let in starejši (dve 12-tedenski študiji; n=795)	Pediatrični bolniki 6 do 14 let (ena 8-tedenska študija; n=201) (dve 56-tedenski študiji; n=615)	Pediatrični bolniki 2 do 5 let (ena 12-tedenska študija; n=461) (ena 48-tedenska študija; n=278)
Bolezni živčevja	glavobol	glavobol	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu		bolečine v trebuhu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			žeja

S podaljšanjem zdravljenja v kliničnih preizkušanjih z manjšim številom bolnikov, ki so trajala do 2 leti pri odraslih in do 12 mesecev pri otrocih, starih 6 do 14 let, se varnostni profil ni spremenil. Skupno se je 502 pediatričnih bolnikov, starih 2 do 5 let, z montelukastom zdravilo vsaj 3 mesece, 338 bolnikov 6 mesecev ali dalj časa, 534 bolnikov pa 12 mesecev ali dalj časa. S podaljšanim zdravljenjem se varnostni profil tudi pri teh bolnikih ni spremenil.

Po prihodu zdravila na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Bolezni krvi in limfatičnega sistema: povečano nagnjenje h krvavitvam

Bolezni imunskega sistema: preobčutljivostne reakcije vključno z anafilaksijo, jetrna infiltracija eozinofilcev

Psihiatrične motnje: nenormalne sanje vključno z nočnimi morami, halucinacije, nespečnost, psihomotorična hiperaktivnost (vključno z razdražljivostjo, vznemirjenostjo, razburjenostjo z agresivnim obnašanjem in tremorjem), depresija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (samomorilnost) v zelo redkih primerih

Bolezni živčevja: omotica, dremavost, parestezija/hipestezija, epileptični napad

Srčne bolezni: palpitacije

Bolezni prebavil: diareja, suha usta, dispepsija, navzea, bruhanje

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov: zvišane vrednosti serumskih transaminaz (ALT, AST), holestatski hepatitis

Bolezni kože in podkožja: angioedem, modrice, urtikarija, srbež, izpuščaj, nodozni eritem

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: artralgiya, mialgiya vključno z mišičnimi krči

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije: astenija/utrujenost, splošno slabo počutje, edem
Zelo redko so tekom zdravljenja z montelukastom pri astmatikih poročali o primerih Churg-Straussovega sindroma (glejte poglavje 4.4).

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju prevelikega odmerjanja montelukasta ni na voljo nobenih specifičnih informacij. V daljših študijah astme so odrasli bolniki 22 tednov prejeli montelukast v odmerkih do 200 mg/dan, v krajših študijah pa približno en teden do 900 mg/dan, ne da bi imeli klinično pomembne neželene učinke.

Po prihodu zdravila na trg in v kliničnih študijah z montelukastom so poročali o akutnem prevelikem odmerjanju. Poročila so bila za odrasle in otroke z odmerkom vse do 1000 mg (približno 61 mg/kg pri 42 mesecev starem otroku). Klinični in laboratorijski izvidi so bili skladni z varnostnim profilom pri odraslih in pediatričnih bolnikih. V večini poročil o prevelikem odmerjanju neželenih učinkov ni bilo. Najpogostejši neželeni učinki so bili skladni z varnostnim profilom montelukasta in so vključevali bolečine v trebuhu, zaspanost, žejo, glavobol, bruhanje in psihomotorično hiperaktivnost.

Ni znano, če se montelukast dializira s peritonealno dializo ali hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antagonisti levkotrienskih receptorjev

Oznaka ATC: R03D C03

Cisteinil-levkotrieni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) so močni vnetni eikozanoidi, ki se sproščajo iz raznih celic, tudi iz mastocitov in iz eozinofilcev. Ti pomembni pro-astmatični mediatorji se vežejo na cisteinil-levkotrienske receptorje ($CysLT_1$), ki jih najdemo v človeških dihalnih poteh, in povzročajo reakcije v dihalnih poteh, vključno z bronhokonstrikcijo, izločanjem sluzi, spremenjeno prepustnostjo žil in kopičenjem eozinofilcev.

Montelukast je peroralno aktivna spojina, ki se z veliko afiniteto in selektivno veže na $CysLT_1$ receptor. V kliničnih študijah je montelukast zaviral bronhokonstrikcijo, ki jo povzroča inhalacija LTD_4 že v 5 mg odmerkih. Bronhodilatacijo so opazili v 2 urah po peroralni aplikaciji. Bronhodilatacijski učinek, povzročen z agonistom beta, je bil aditiven tistemu, ki ga je povzročil montelukast. Zdravljenje z montelukastom je zaviralo obe – zgodnjo in pozno fazo bronhokonstrikcije zaradi zaviranja reakcije na antigen. Montelukast je v primerjavi s placebom pri odraslih in pediatričnih bolnikih zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi. V ločeni študiji je zdravljenje z montelukastom pomembno zmanjšalo število eozinofilcev v dihalnih poteh (merjeno v sputumu). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 2 do 14 let, je montelukast v primerjavi s placebom zmanjšal število eozinofilcev v periferni krvi, medtem ko je izboljšal nadzor astme.

V študijah pri odraslih je montelukast v odmerku 10 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal jutranji forsirani ekspiratorni volumen v prvi sekundi izdiha (FEV_1) (za 10,4 % proti 2,7 % glede na začetno vrednost), dopoldansko hitrost največjega pretoka zraka med izdihom (PEFR) (za 24,5 l/min proti 3,3 l/min glede na začetno vrednost) in pomembno zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta (za -26,1 % proti -4,6 % glede na začetek zdravljenja). Izboljšanje ocen dnevnih in nočnih simptomov astme, o katerih so poročali bolniki, je bilo pomembno boljše kot pri placebu.

Študije pri odraslih so pokazale zmožnost montelukasta, da doprinese h kliničnemu učinku inhalacijskih kortikosteroidov (% spremembe glede na začetno vrednost za inhalacijski beklometazon in montelukast proti beklometazonu: za FEV_1 : 5,43 % proti 1,04 %; za uporabo agonistov beta: -8,70 % proti 2,64 %). V primerjavi z inhalacijskim beklometazonom (200 µg dvakrat na dan s podaljškom) se je pri montelukastu pokazal hitrejši začetni odziv, čeprav je po 12 tednih študije beklometazon imel večji povprečni učinek zdravljenja (% spremembe glede na začetek za montelukast proti beklometazonu: za FEV_1 7,49 % proti 13,3 %; za uporabo agonistov beta: -28,28 % proti -43,89 %). Vendar pa je v primerjavi z beklometazonom visok odstotek bolnikov, zdravljenih z montelukastom, dosegel podobne klinične odzive (npr. 50 % bolnikov, zdravljenih z beklometazonom, je doseglo izboljšanje FEV_1 za približno 11 % ali več nad začetno vrednostjo, medtem ko je približno 42 % bolnikov, zdravljenih z montelukastom, doseglo isti odziv).

V 12-tedenski s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom izboljšal parametre nadzora astme ne glede na sočasno kontrolno zdravljenje [inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) kortikosteroidi ali inhalacijski (z uporabo razpršilnikov ali brez) natrijev kromoglikat]. Šestdeset odstotkov bolnikov ni bilo na nobenem drugem kontrolnem zdravljenju. Montelukast je v primerjavi s placebom izboljšal dnevne simptome (vključno s kašljem, kihanjem, težavami pri dihanju in z omejeno aktivnostjo) in nočne simptome. Montelukast je v primerjavi s placebom zmanjšal tudi uporabo agonistov beta za uporabo "po potrebi" in uporabo kortikosteroidov kot rešitev v primeru poslabšanja astme. Bolniki, ki so prejeli montelukast, so bili več dni brez astme kot tisti, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil dosežen po prvem odmerku.

V 12-mesečni, s placebom kontrolirani študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, z blago astmo in epizodnimi poslabšanji je montelukast v odmerku 4 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno ($p \leq 0,001$) zmanjšal letni delež epizod poslabšanja (EP) astme (1,60 EP proti 2,34 EP); [EP je definirana kot ≥ 3 zaporedni dnevi z dnevnimi simptomi, zaradi katerih je potrebna uporaba agonistov beta ali kortikosteroidov (peroralnih ali inhalacijskih) ali bolnišnično zdravljenje astme]. Odstotek zmanjšanja letnega deleža EP je bil 31,9 % s 95-odstotnim IZ (16,9, 44,1).

V 8-tedenski študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, je montelukast v odmerku 5 mg enkrat na dan v primerjavi s placebom pomembno izboljšal dihalno funkcijo (FEV_1 za 8,71 % proti 4,16 % glede na začetno vrednost; dopoldanski PEFr za 27,9 l/min proti 17,8 l/min glede na začetno vrednost) in zmanjšal potrebo po uporabi agonistov beta za uporabo "po potrebi" (za -11,7 % proti +8,2 % glede na začetek zdravljenja).

V 12-mesečni študiji za primerjavo montelukasta in inhalacijskega flutikazona v učinkovitosti nadzora astme pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let, z blago persistentno astmo, montelukast ni bil slabši od flutikazona v povečevanju odstotka dni, ko olajševalno zdravilo ni potrebno (primarni cilj študije). V povprečju se je v 12-mesečnem obdobju zdravljenja odstotek dni, ko olajševalno zdravilo ni bilo potrebno, povečal z 61,6 na 84,0 v skupini, ki je prejela montelukast, in s 60,9 na 86,7 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju odstotka dni (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov), ko olajševalno zdravljenje ni bilo potrebno, je bila statistično pomembna (-2,8 s 95-odstotnim IZ; -4,7, -0,9), vendar znotraj vnaprej definirane meje, da klinično ni slabši. Oba, montelukast in flutikazon, sta izboljšala tudi nadzor sekundarnih spremenljivk astme, ki so jih ovrednotili v 12-mesečnem obdobju zdravljenja:

FEV_1 se je povečal z 1,83 l na 2,09 l v skupini, ki je prejela montelukast, in z 1,85 l na 2,14 l v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v povečanju FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila -0,02 l s 95-odstotnim IZ (-0,06, 0,02). Povprečno povečanje od začetne vrednosti v % napovedanega FEV_1 je bilo 0,6 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 2,7 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med spremembama od začetne vrednosti v % napovedanega FEV_1 (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: -2,2 % s 95-odstotnim IZ (-3,6, -0,7).

Odstotek dni z uporabo agonistov beta se je zmanjšal z 38,0 na 15,4 v skupini, ki je prejela montelukast, in z 38,5 na 12,8 v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama v odstotku dni z uporabo agonistov beta (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 2,7 s 95-odstotnim IZ (0,9, 4,5).

Odstotek bolnikov z napadi astme (napad astme definiran kot obdobje poslabšanja astme, ki zahteva zdravljenje s peroralnimi steroidi, nenačrtovan obisk zdravnika, obisk nujne zdravniške pomoči ali zdravljenje v bolnišnici) je bil 32,2 v skupini, ki je prejela montelukast, in 25,6 v skupini, ki je prejela flutikazon; razmerje oboj (odds ratio) (95-odstotni IZ) je bilo pomembno: enako 1,38 (1,04, 1,84).

Odstotek bolnikov, ki so tekom študije uporabljali sistemske (večinoma peroralne) kortikosteroide, je bil 17,8 % v skupini, ki je prejela montelukast, in 10,5 % v skupini, ki je prejela flutikazon. Razlika med skupinama (izračunana z metodo mediane najmanjših kvadratov) je bila pomembna: 7,3 % s 95-odstotnim IZ (2,9, 11,7).

Pomembno zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili v 12-tedenski študiji pri odraslih (največji padec FEV_1 22,33 % za montelukast proti 32,40 % za placebo; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV_1 pred naporom 44,22 min proti 60,64 min). Ta učinek je trajal celih 12 tednov študije. Zmanjšanje bronhokonstrikcije ob naporu so ugotovili tudi v kratki študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 6 do 14 let (največji padec FEV_1 18,27 % proti 26,11 %; čas vrnitve FEV_1 na vrednost v območju znotraj 5 % meje od FEV_1 pred naporom 17,76 min proti 27,98 min). Učinek so v obeh študijah dokazali na koncu enkrat dnevnega dozirnega intervala.

Pri za acetilsalicilno kislino občutljivih astmatikih, ki so sočasno prejeli inhalacijske in/ali peroralne kortikosteroide, je zdravljenje z montelukastom v primerjavi s placebom pomembno izboljšalo nadzor astme (FEV_1 za 8,55 % proti -1,74 % glede na izhodišče in zmanjšanje celotne uporabe agonistov beta za -27, 78 % proti 2,09 % glede na začetek zdravljenja).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija. Montelukast se po peroralni uporabi hitro absorbira. Pri 10 mg filmsko obloženi tableti je pri odraslih povprečna največja plazemska koncentracija ($c_{\max}$) dosežena 3 ure ($t_{\max}$) po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 64 %. Standardni obrok ne vpliva na peroralno biološko uporabnost in $c_{\max}$. Varnost in učinkovitost sta bili dokazani v kliničnih preizkušanjih z 10 mg filmsko obloženo tableto, ki je bila aplicirana ne glede na čas obroka hrane.

Pri 5 mg žvečljivi tableti je pri odraslih $c_{\max}$ dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna peroralna biološka uporabnost je 73 % in se pri standardnem obroku zmanjša na 63 %.

Po zaužitju 4 mg žvečljive tablete je pri pediatričnih bolnikih, starih 2 do 5 let, $c_{\max}$ dosežena po 2 urah po aplikaciji na tešče. Povprečna $c_{\max}$ je 66 % višja, medtem ko je povprečna $c_{\min}$ nižja kot pri odraslih po zaužitju 10 mg tablete.

Porazdelitev. Montelukast je v več kot 99 % vezan na plazemske proteine. V stanju dinamičnega ravnovesja znaša volumen porazdelitve montelukasta povprečno 8 do 11 litrov. Študije z radioaktivno označenim montelukastom na podganah kažejo minimalno prehajanje prek krvno-možganske bariere. Poleg tega so bile koncentracije radioaktivno označenega materiala 24 ur po odmerku v vseh drugih tkivih minimalne.

Presnova. Montelukast se v veliki meri presnavlja. V študijah terapevtskih odmerkov so v stanju dinamičnega ravnovesja koncentracije presnovkov montelukasta v plazmi nemerljive tako pri odraslih kot otrocih.

In vitro študije z mikrosomi človeških jeter kažejo, da so v presnovo montelukasta vpleteni citokrom P450 3A4, 2A6 in 2C9. Nadaljnji rezultati *in vitro* raziskav kažejo, da terapevtske koncentracije montelukasta v plazmi ne zavirajo citokromov P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ali 2D6. Prispevek presnovkov k terapevtskemu učinku je minimalen.

Izločanje. Plazemski očistek montelukasta pri zdravih odraslih znaša povprečno 45 ml/min. Po peroralnem odmerku radioaktivno označenega montelukasta so 86 % celotne radioaktivnosti odkrili v blatu, ki so ga zbiral 5 dni, in < 0,2 % v urinu. Ti rezultati skupaj z ocenami peroralne biološke uporabnosti montelukasta kažejo, da se montelukast in njegovi presnovki izločajo skoraj izključno z žolčem.

Značilnosti pri bolnikih. Pri starejših bolnikih ali pri bolnikih z blago do zmerno jetrno insuficienco odmerkov ni treba prilagajati. Študij pri bolnikih z ledvično okvaro niso izvedli. Ker se montelukast in njegovi presnovki izločajo z žolčem, odmerkov pri bolnikih z ledvično okvaro ni treba prilagajati. Za bolnike s hudo jetrno insuficienco (ocena po Child-Pugh lestvici > 9) ni farmakokinetičnih podatkov.

Pri velikih odmerkih montelukasta (20- in 60- krat večji odmerek od priporočenega pri odraslih) so opazili zmanjšanje plazemske koncentracije teofilina. Tega učinka ni bilo pri priporočenem odmerku 10 mg enkrat na dan.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah toksičnosti na živalih so opazili manjše spremembe serumskih vrednosti ALT, glukoze, fosforja in trigliceridov, ki pa so bile prehodne. Znaki toksičnosti pri živalih so bili povečano izločanje sline, simptomi v prebavilih, mehki iztrebki in ionsko neravnovesje. Ti so se pojavili pri odmerkih, ki so povzročili > 17-kratno sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerjanju. Pri opicah so se neželeni učinki pojavili pri odmerkih od 150 mg/kg/dan (> 232-kratna sistemsko izpostavljenost pri kliničnem odmerku). V študijah na živalih montelukast pri sistemski izpostavljenosti za več kot 24-krat večji od klinične ni vplival na plodnost ali razmnoževanje. Rahlo zmanjšanje telesne mase mladičkov so zabeležili v študiji plodnosti samic pri podganah pri odmerkih 200 mg/kg/dan (> 69-kratna klinična sistemsko izpostavljenost). V študijah pri kuncih so pri sistemski izpostavljenosti > 24-krat večji od klinične sistemske izpostavljenosti kliničnemu odmerku v primerjavi s kontrolnimi

živalmi opazili večjo pojavnost nepopolne zakostenitve. Pri podganah niso opazili nobenih nenormalnosti. Pokazalo se je, da montelukast pri živalih prehaja skozi posteljico in se izloča v mleko samic.

Po enkratni peroralni aplikaciji natrijevega montelukasta v odmerkih vse do 5.000 mg/kg (največji preizkušani odmerek) pri miših in podganah (15.000 mg/m² pri miših in 30.000 mg/m² pri podganah) ni bilo smrtnih primerov. Največji preizkušani odmerek ustreza 25.000-kratnemu priporočenemu dnevnemu odmerku za odraslega človeka (glede na 50 kg težkega odraslega).

Ugotovili so, da montelukast pri miših ni fototoksičen za UVA, UVB ali vidni spekter svetlobe pri odmerkih do 500 mg/kg/dan (približno > 200-kratna sistemska izpostavljenost).

Montelukast ni bil ne mutagen v *in vitro* in *in vivo* preizkušanjih niti tumorogen pri glodalcih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza
hiproloza (E 463)
rdeči železov oksid (E 172)
premrežen natrijev karmelozat
aroma češnje
aspartam (E 951)
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pakirano v poliamidni/PVC/aluminijast pretisni omot in sicer:
Pretisne omote po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 in 200 tablet.
Pretisne omote za enkratne odmerke v pakiranjih po 49, 50 in 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{DD.MM.LLLL}

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SINGULAIR 4 mg zrnca - škatla****1. IME ZDRAVILA**

SINGULAIR 4 mg zrnca
montelukast
za otroke, stare 6 mesecev do 5 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena vrečka zrnca vsebuje natrijev montelukast, kar ustreza 4 mg montelukasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Zrnca
7 x 1 vrečka
20 x 1 vrečka
28 x 1 vrečka
30 x 1 vrečka

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Izpolniti nacionalno.]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolniti nacionalno.]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolniti nacionalno.]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

SINGULAIR 4 mg zrnca

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

SINGULAIR 4 mg zrnca – vrečka

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

SINGULAIR 4 mg zrnca
montelukast

2. POSTOPEK UPORABE

Peroralna uporaba.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Batch

5. VSEBINA IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 vrečka

6. DRUGI PODATKI

{Ime imetnika dovoljenja za promet z zdravilom}
[Izpolniti nacionalno]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**SINGULAIR 4 mg tablete - škatla****1. IME ZDRAVILA**

SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete
montelukast
za otroke, stare 2 do 5 let

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena žvečljiva tableta vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje aspartam (E 951). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

[Izpolniti nacionalno.]

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolniti nacionalno.]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolniti nacionalno.]

15. NAVODILA ZA UPORABO

[Izpolniti nacionalno.]

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

SINGULAIR 4 mg

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

SINGULAIR 4 mg tablete – pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete
montelukast

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Batch

5. DRUGI PODATKI

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

SINGULAIR 4 mg zrnca montelukast

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo SINGULAIR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SINGULAIR
3. Kako jemati zdravilo SINGULAIR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SINGULAIR
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO SINGULAIR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo SINGULAIR je antagonist levkotrienskih receptorjev in zavira snovi, imenovane levkotrieni. Levkotrieni povzročajo zoženje in otekanje dihalnih poti v pljučih. Z zaviranjem levkotrienov zdravilo SINGULAIR izboljša simptome astme in pomaga nadzorovati astmo.

Zdravnik je vašemu otroku predpisal zdravilo SINGULAIR za zdravljenje astme, preprečevanje dnevnih in nočnih simptomov astme.

- Zdravilo SINGULAIR se uporablja za zdravljenje 6 mesecev do 5 let starih bolnikov, ki za ustrezen nadzor astme potrebujejo dodatno zdravilo.
- Zdravilo SINGULAIR se lahko uporablja tudi kot zamenjava za inhalacijske kortikosteroide pri 2 do 5 let starih bolnikih, ki v zadnjem času za astmo niso jemali peroralnih kortikosteroidov in za katere se je pokazalo, da niso zmožni uporabe inhalacijskih kortikosteroidov.
- Zdravilo SINGULAIR pri bolnikih, starih 2 leti ali več, pomaga tudi preprečevati ožanje dihalnih poti ob naporu.

Zdravnik bo glede na simptome in stopnjo astme, ki jo ima vaš otrok, določil, kako mora otrok zdravilo SINGULAIR jemati.

Kaj je astma?

Astma je kronična bolezen.

Za astmo so značilni:

- Težko dihanje zaradi zožanih dihalnih poti. To zožanje dihalnih poti se poslabša ali izboljša glede na različna stanja.
- Občutljivost dihalnih poti na številne dražljaje, kot so cigaretni dim, cvetni prah, mrzel zrak ali napor.
- Otekanje (vnetje) sluznice v dihalnih poteh.

Simptomi astme vključujejo: kašljanje, piskanje in stiskanje v prsnem košu.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SINGULAIR

Svojega zdravnika seznajte z vsemi zdravstvenimi težavami ali alergijami, ki jih ima ali jih je imel vaš otrok.

Otroku ne dajte zdravila SINGULAIR:

- če je alergičen na (preobčutljiv za) montelukast ali katerokoli drugo sestavino zdravila SINGULAIR (glejte poglavje 6 Dodatne informacije).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila SINGULAIR

- Če se astma ali dihanje pri vašem otroku poslabša, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Peroralne tablete SINGULAIR niso namenjene zdravljenju akutnih astmatičnih napadov. Če pride do napada, morate upoštevati navodila, ki vam jih je za tak primer dal otrokov zdravnik. Pri sebi vedno imejte otrokovo inhalacijsko olajševalno zdravilo za astmatični napad.
- Pomembno je, da otrok jemlje vsa zdravila za astmo, ki mu jih je predpisal zdravnik. Zdravila SINGULAIR ne sme jemati namesto drugih zdravil, ki mu jih je predpisal zdravnik.
- Če otrok jemlje zdravila za astmo in se pri njem pojavi kateri od simptomov, kot so gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali otuplost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov, in/ali izpuščaj, se morate posvetovati z zdravnikom.
- Vaš otrok ne sme jemati acetilsalicilne kisline (aspirina) ali protivnetnih zdravil (imenovanih tudi nesteroidni antirevmatiki ali NSAR), če mu le ti poslabšajo astmo.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SINGULAIR ali pa zdravilo SINGULAIR lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, ki jih jemlje vaš otrok.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje ali je pred kratkim jemal katerokoli zdravilo, tudi če se ste ga dobili brez recepta.

Preden bo vaš otrok začel jemati zdravilo SINGULAIR, njegovemu zdravniku povejte, če jemlje še kaj od sledečega:

- fenobarbital (za zdravljenje epilepsije)
- fenitoin (za zdravljenje epilepsije)
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb).

Jemanje zdravila SINGULAIR s hrano in pijačo

SINGULAIR zrnca se lahko jemlje ne glede na hrano.

Nosečnost in dojenje

Poglavje smiselno ni potrebno, saj so SINGULAIR 4 mg zrnca namenjena za uporabo pri otrocih, starih 6 mesecev do 5 let. Vendar pa so naslednje informacije nanašajo na zdravilno učinkovino montelukast:

Uporaba v nosečnosti

Nosečnice in ženske, ki nameravajo zanositi, se morajo pred začetkom jemanja zdravila SINGULAIR posvetovati z zdravnikom, ki naj oceni, če lahko jemljejo zdravilo SINGULAIR.

Uporaba v obdobju dojenja

Ni znano, če se zdravilo SINGULAIR izloča v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojite, se pred začetkom jemanja zdravila SINGULAIR posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poglavje smiselno ni potrebno, saj so SINGULAIR 4 mg zrnca namenjena za uporabo pri otrocih, starih 6 mesecev do 5 let. Vendar pa so naslednje informacije nanašajo na zdravilno učinkovino montelukast:

Ne pričakujemo, da bi zdravilo SINGULAIR vplivalo na sposobnost za vožnjo avtomobila ali upravljanja s stroji. Vendar pa se lahko posamezniki različno odzivajo. Določeni neželeni učinki (kot sta omotica in dremavost), o katerih so sicer zelo redko poročali pri zdravilu SINGULAIR, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo ali upravljanje strojev.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SINGULAIR

Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odraslega.

- Otrok mora zdravilo SINGULAIR vzeti vsak večer.
- Otrok mora zdravilo redno jemati tudi, če nima simptomov, ter tudi v primeru akutnega astmatskega napada.
- Poskrbite, da otrok zdravilo vedno jemlje tako, kot mu je predpisal zdravnik. Če niste prepričani, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je treba zaužiti.

Za otroke, stare 6 mesecev do 5 let:

Eno vrečko SINGULAIR 4 mg zrnca je treba zaužiti vsak večer.

Če otrok jemlje zdravilo SINGULAIR, se prepričajte, da ne jemlje še katerega drugega zdravila, ki vsebuje isto zdravilno učinkovino, montelukast.

Za otroke, stare 6 mesecev do 2 let, so na voljo SINGULAIR 4 mg zrnca.

Za otroke, stare 2 do 5 let, so na voljo SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete in SINGULAIR 4 mg zrnca. SINGULAIR 4 mg zrnca ne priporočamo mlajšim od 6 mesecev.

Kako morate otroku dati SINGULAIR zrnca

- Vrečko odprite šele tik pred uporabo.
- SINGULAIR zrnca lahko:
 - date otroku direktno v usta ALI
 - jih najprej zmešate s polno žlico redke hrane (na primer jabolčno čežano, sladoledom, korenčkom in rižem), ki mora biti hladna ali sobne temperature.
- Če SINGULAIR zrnca zmešate s hrano, bodite pozorni, da s hrano zmešate celoten odmerek.
- Bodite pozorni, da otrok takoj (v 15 minutah) zaužije celo žlico mešanico zrnca in hrane.
POMEMBNO: Nikoli ne shranite mešanice zrnca in hrane za kasnejšo uporabo.
- SINGULAIR zrnca niso namenjena raztapljanju v tekočini. Lahko pa otrok tekočino popije po zaužitju zrnca.
- SINGULAIR zrnca se lahko zaužije ne glede na obrok hrane.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila SINGULAIR, kot bi smel

Takoj se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Pri večini primerov prevelikega odmerjanja niso poročali o nobenih neželenih učinkih. Najbolj pogosti simptomi, o katerih so poročali pri prekomernem odmerjanju pri odraslih in otrocih, pa so bili bolečine v trebuhu, zaspanost, žeja, glavobol, bruhanje in hiperaktivnost.

Če ste otroku pozabili dati zdravilo SINGULAIR

Zdravilo SINGULAIR poskušajte otroku dajati tako, kot mu je bilo predpisano. Če otrok ni dobil enega odmerka, nadaljujte z običajnim razporedom jemanja, z eno vrečko zrnč enkrat na dan. Ne dajte mu dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če je otrok prenehal jemati zdravilo SINGULAIR

Zdravilo SINGULAIR lahko zdravi astmo le, če otrok nadaljuje z jemanjem zdravila.

Pomembno je, da otrok zdravilo SINGULAIR jemlje tako dolgo, kot mu to predpiše zdravnik. To pomaga nadzorovati astmo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo SINGULAIR neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V kliničnih študijah s SINGULAIR 4 mg zrnč so najpogostejše poročali o naslednjih neželenih učinkih (ki so se pojavili pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 zdravljenih pediatričnih bolnikov), za katere so mislili, da so povezani z zdravilom SINGULAIR:

- driska
- hiperaktivnost
- astma
- luščenje kože, srbenje
- izpuščaji

Poleg tega so v kliničnih študijah bodisi s SINGULAIR 10 mg filmsko obloženimi tabletami ali 5 mg ali 4 mg žvečljivimi tabletami poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

- bolečine v trebuhu
- glavobol
- žeja

Ti neželeni učinki so bili običajno blagi. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo SINGULAIR, so se pojavili pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (tableta brez zdravilne učinkovine).

Tekom trženja zdravila pa so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

- alergijske reakcije vključno z izpuščajem, otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali požiralnika (kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju), srbenjem in koprivnico;
- utrujenost, vznemirjenost, razburjenje z nasilnim vedenjem, razdražljivost, tresenje, depresija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (v zelo redkih primerih), omotica, dremavost, halucinacije, nenormalne sanje vključno z nočnimi morami in težavami s spanjem, mravljinčenje/odrevenelost, epileptični napad;
- slabo počutje, bolečine v sklepih ali mišicah, mišični krči, suha usta, siljenje na bruhanje, bruhanje, slaba prebava, driska, hepatitis;

- povečano nagnjenost h krvavitvam, modrice, vozličaste rdeče podkožne vnetne spremembe največkrat na golenih (nodozni eritem), palpitacije (neprijeten občutek ob močnem utripanju srca);
- zatekanje.

Pri astmatikih, ki so se zdravili z montelukastom, so v zelo redkih primerih poročali o kombinaciji simptomov, kot so gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali odrevenelost rok in nog, poslabšanje pljučnih simptomov in/ali izpuščaj (Churg-Straussov sindrom). Če karkoli od tega opazite pri otroku, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Za več informacij o neželenih učinkih prosite zdravnika ali farmacevta. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SINGULAIR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vrečki poleg oznake EXP. Prvi dve številki označujeta mesec, zadnje štiri pa leto. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo SINGULAIR

- Zdravilna učinkovina je montelukast. Vsaka vrečka zrnca vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.
- Pomožne snovi so: manitol, hiproloza (E 463) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila SINGULAIR in vsebina pakiranja

4 mg SINGULAIR zrnca so bele barve.
Škatle s 7, 20, 28 in 30 vrečkami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec
{Izpolniti nacionalno}

Informacije dobite pri
{Izpolniti nacionalno}

To zdravilo je odobreno v naslednjih državah članicah:
v Bolgariji, na Cipru, v Estoniji, na Finskem, v Grčiji, na Irskem, na Islandiji, v Italiji, v Latviji, v Litvi, v Luksemburgu, na Malti, v Nemčiji, na Norveškem, na Portugalskem, v Romuniji, v Sloveniji, v Španiji, na Švedskem in v Veliki Britaniji – pod imenom SINGULAIR,
v Italiji – pod imenom MONTEGEN.

Navodilo je bilo odobreno {DD.MM.LLLL}.

NAVODILO ZA UPORABO
SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete
montelukast

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo SINGULAIR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo SINGULAIR
3. Kako jemati zdravilo SINGULAIR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila SINGULAIR
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO SINGULAIR IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo SINGULAIR je antagonist levkotrienskih receptorjev in zavira snovi, imenovane levkotrieni. Levkotrieni povzročajo zoženje in otekanje dihalnih poti v pljučih. Z zaviranjem levkotrienov zdravilo SINGULAIR izboljša simptome astme in pomaga nadzorovati astmo.

Zdravnik je vašemu otroku predpisal zdravilo SINGULAIR za zdravljenje astme, preprečevanje dnevnih in nočnih simptomov astme.

- Zdravilo SINGULAIR se uporablja za zdravljenje 2 do 5 let starih bolnikov, ki za ustrezen nadzor astme potrebujejo dodatno zdravilo.
- Zdravilo SINGULAIR se lahko uporablja tudi kot zamenjava za inhalacijske kortikosteroide pri 2 do 5 let starih bolnikih, ki v zadnjem času za astmo niso jemali peroralnih kortikosteroidov in za katere se je pokazalo, da niso zmožni uporabe inhalacijskih kortikosteroidov.
- Zdravilo SINGULAIR pri bolnikih, starih 2 leti ali več, pomaga tudi preprečevati ožanje dihalnih poti ob naporu.

Zdravnik bo glede na simptome in stopnjo astme, ki jo ima vaš otrok, določil, kako mora otrok zdravilo SINGULAIR jemati.

Kaj je astma?

Astma je kronična bolezen.

Za astmo so značilni:

- Težko dihanje zaradi zožanih dihalnih poti. To zožanje dihalnih poti se poslabša ali izboljša glede na različna stanja.
- Občutljivost dihalnih poti na številne dražljaje, kot so cigaretni dim, cvetni prah, mrzel zrak ali napor.
- Otekanje (vnetje) sluznice v dihalnih poteh.

Simptomi astme vključujejo: kašljanje, piskanje in stiskanje v prsnem košu.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO SINGULAIR

Svojega zdravnika seznajte z vsemi zdravstvenimi težavami ali alergijami, ki jih ima ali jih je imel vaš otrok.

Otroku ne dajte zdravila SINGULAIR:

- če je alergičen na (preobčutljiv za) montelukast ali katerokoli drugo sestavino zdravila SINGULAIR (glejte poglavje 6 Dodatne informacije).

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila SINGULAIR

- Če se astma ali dihanje pri vašem otroku poslabša, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Peroralne tablete SINGULAIR niso namenjene zdravljenju akutnih astmatičnih napadov. Če pride do napada, morate upoštevati navodila, ki vam jih je za tak primer dal otrokov zdravnik. Pri sebi vedno imejte otrokovo inhalacijsko olajševalno zdravilo za astmatični napad.
- Pomembno je, da otrok jemlje vsa zdravila za astmo, ki mu jih je predpisal zdravnik. Zdravila SINGULAIR ne sme jemati namesto drugih zdravil, ki mu jih je predpisal zdravnik.
- Če otrok jemlje zdravila za astmo in se pri njem pojavi kateri od simptomov, kot so gripi podobna bolezen, mravljinčenje ali otrplost rok ali nog, poslabšanje pljučnih simptomov, in/ali izpuščaji, se morate posvetovati z zdravnikom.
- Vaš otrok ne sme jemati acetilsalicilne kisline (aspirina) ali protivnetnih zdravil (imenovanih tudi nesteroidni antirevmatiki ali NSAR), če mu le ti poslabšajo astmo.

Uporaba drugih zdravil

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila SINGULAIR ali pa zdravilo SINGULAIR lahko vpliva na delovanje drugih zdravil, ki jih jemlje vaš otrok.

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje ali je pred kratkim jemal katerokoli zdravilo, tudi če se ste ga dobili brez recepta.

Preden bo vaš otrok začel jemati zdravilo SINGULAIR, njegovemu zdravniku povejte, če jemlje še kaj od sledečega:

- fenobarbital (za zdravljenje epilepsije)
- fenitoin (za zdravljenje epilepsije)
- rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze in nekaterih drugih okužb).

Jemanje zdravila SINGULAIR s hrano in pijačo

SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete se ne sme vzeti skupaj s hrano. Vzeti jih je treba vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku.

Nosečnost in dojenje

Poglavje smiselno ni potrebno, saj so SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete namenjene za uporabo pri otrocih, starih 2 do 5 let. Vendar pa so naslednje informacije nanašajo na zdravilno učinkovino montelukast:

Uporaba v nosečnosti

Nosečnice in ženske, ki nameravajo zanositi, se morajo pred začetkom jemanja zdravila SINGULAIR posvetovati z zdravnikom, ki naj oceni, če lahko jemljejo zdravilo SINGULAIR.

Uporaba v obdobju dojenja

Ni znano, če se zdravilo SINGULAIR izloča v materino mleko. Če dojite ali nameravate dojiti, se pred začetkom jemanja zdravila SINGULAIR posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Poglavje smiselno ni potrebno, saj so SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete namenjene za uporabo pri otrocih, starih 2 do 5 let. Vendar pa so naslednje informacije nanašajo na zdravilno učinkovino montelukast:

Ne pričakujemo, da bi zdravilo SINGULAIR vplivalo na sposobnost za vožnjo avtomobila ali upravljanja s stroji. Vendar pa se lahko posamezniki različno odzivajo. Določeni neželeni učinki (kot sta omotica in dremavost), o katerih so sicer zelo redko poročali pri zdravilu SINGULAIR, lahko vplivajo na sposobnost nekaterih bolnikov za vožnjo ali upravljanje strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila SINGULAIR

SINGULAIR žvečljive tablete vsebujejo aspartam, ki je izvor fenilalanina. Če ima otrok fenilketonurijo (redko dedno motnjo presnove), morate vedeti, da vsaka 4 mg žvečljiva tableta vsebuje fenilalanin (0,674 mg fenilalanina na eno 4 mg žvečljivo tableto).

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO SINGULAIR

- Otrok mora zdravilo vzeti pod nadzorom odraslega. Za otroke, ki imajo težave pri zaužitju žvečljive tablete, je zdravilo na voljo tudi v obliki zrnca za peroralno uporabo.
- Otrok mora vzeti samo eno tableto SINGULAIR enkrat na dan, kot mu je predpisal zdravnik.
- Otrok mora zdravilo redno jemati tudi, če nima simptomov, ter tudi v primeru akutnega astmatičnega napada.
- Poskrbite, da otrok zdravilo vedno jemlje tako, kot mu je predpisal zdravnik. Če niste prepričani, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo se vzame skozi usta.

Za otroke, stare 2 do 5 let:

Ena 4 mg žvečljiva tableta enkrat na dan, zvečer. SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete se ne sme vzeti skupaj s hrano. Vzeti jo je treba vsaj 1 uro pred ali 2 uri po obroku.

Če otrok jemlje zdravilo SINGULAIR, se prepričajte, da ne jemlje še katerega drugega zdravila, ki vsebuje isto zdravilno učinkovino, montelukast.

Za otroke, stare 2 do 5 let, so na voljo SINGULAIR 4 mg žvečljive tablete in 4 mg zrnca.

Za otroke, stare 6 do 14 let, so na voljo SINGULAIR 5 mg žvečljive tablete. SINGULAIR 4 mg žvečljivih tablet ne priporočamo za uporabo pri mlajših od 2 let.

Če je vaš otrok vzel večji odmerek zdravila SINGULAIR, kot bi smel

Takoj se posvetujte z otrokovim zdravnikom.

Pri večini primerov prevelikega odmerjanja niso poročali o nobenih neželenih učinkih. Najbolj pogosti simptomi, o katerih so poročali pri prekomernem odmerjanju pri odraslih in otrocih, pa so bili bolečine v trebuhu, zaspanost, žeja, glavobol, bruhanje in hiperaktivnost.

Če ste otroku pozabili dati zdravilo SINGULAIR

Zdravilo SINGULAIR poskušajte otroku dajati tako, kot mu je bilo predpisano. Če otrok ni dobil enega odmerka, nadaljujte z običajnim razporedom jemanja, z eno tableto enkrat na dan. Ne dajte mu dvojnega odmerka, da bi nadomestili izpuščenega.

Če je otrok prenehal jemati zdravilo SINGULAIR

Zdravilo SINGULAIR lahko zdravi astmo le, če otrok nadaljuje z jemanjem zdravila.

Pomembno je, da otrok zdravilo SINGULAIR jemlje tako dolgo, kot mu to predpiše zdravnik. To pomaga nadzorovati astmo.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom ali s farmacevtom.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo SINGULAIR neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

V kliničnih študijah s SINGULAIR 4 mg žvečljivimi tabletami so najpogosteje poročali o naslednjih neželenih učinkih (ki so se pojavili pri vsaj 1 od 100 in manj kot 1 od 10 zdravljenih pediatričnih bolnikov), za katere so mislili, da so povezani z zdravilom SINGULAIR:

- bolečine v trebuhu
- žeja

V kliničnih študijah z 10 mg filmsko obloženimi tabletami in 5 mg žvečljivimi tabletami so poročali še o naslednjem neželenem učinku:

- glavobol

Ti neželeni učinki so bili običajno blagi. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo SINGULAIR, so se pojavili pogosteje kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (tableta brez zdravilne učinkovine).

Tekom trženja zdravila pa so poročali še o naslednjih neželenih učinkih:

- alergijske reakcije vključno z izpuščajem, otekanjem obraza, ustnic, jezika in/ali požiralnika (kar lahko povzroči težave pri dihanju ali požiranju), srbenjem in koprivnico;
- utrujenost, vznemirjenost, razburjenje z nasilnim vedenjem, razdražljivost, tresenje, depresija, samomorilne misli in samomorilno vedenje (v zelo redkih primerih), omotica, dremavost, halucinacije, nenormalne sanje vključno z nočnimi morami in težavami s spanjem, mravljiničenje/odrevenelost, epileptični napad;
- slabo počutje, bolečine v sklepih ali mišicah, mišični krči, suha usta, siljenje na bruhanje, bruhanje, slaba prebava, driska, hepatitis;
- povečano nagnjenje h krvavitvam, modrice, vozličaste rdeče podkožne vnetne spremembe največkrat na golenih (nodozni eritem), palpitacije (neprijeten občutek ob močnem utripanju srca);
- zatekanje.

Pri astmatikih, ki so se zdravili z montelukastom, so v zelo redkih primerih poročali o kombinaciji simptomov, kot so gripi podobna bolezen, mravljiničenje ali odrevenelost rok in nog, poslabšanje

pljučnih simptomov in/ali izpuščaj (Churg-Straussov sindrom). Če karkoli od tega opazite pri otroku, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Za več informacij o neželenih učinkih prosite zdravnika ali farmacevta. Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA SINGULAIR

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu poleg oznake EXP. Prvi dve številki označujeta mesec, zadnje štiri pa leto. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo SINGULAIR

- Zdravilna učinkovina je montelukast. Vsaka tableta vsebuje natrijev montelukast, ki ustreza 4 mg montelukasta.
- Pomožne snovi so: manitol, mikrokristalna celuloza, hiproloza (E 463), rdeči železov oksid (E 172), premrežen natrijev karmelozat, aroma češnje, aspartam (E 951) in magnezijev stearat.

Izgled zdravila SINGULAIR in vsebina pakiranja

4 mg SINGULAIR žvečljive tablete so roza barve, ovalne, bikonveksne, z vtisnjenim napisom SINGULAIR na eni in MSD 711 na drugi strani.

Pretisni omoti v škatlah po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 in 200 tablet.

Pretisni omoti (za enkratne odmerke) v škatlah po 49, 50 in 56 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec
{Izpolniti nacionalno}

Informacije dobite pri
{Izpolniti nacionalno}

To zdravilo je odobreno v naslednjih državah članicah EGP:

v Avstriji, v Belgiji, v Bolgariji, na Cipru, na Češkem, na Danskem, v Estoniji, na Finskem, v Grčiji, na Irskem, na Islandiji, v Italiji, v Latviji, v Litvi, v Luksemburgu, na Madžarskem, na Malti, v Nemčiji, na Nizozemskem, na Norveškem, na Poljskem, na Portugalskem, v Romuniji, v Sloveniji, na Slovaškem, v Španiji, na Švedskem in v Veliki Britaniji – pod imenom SINGULAIR.

Navodilo je bilo odobreno {DD.MM.LLLL}.