

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Austrija	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Belgija	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Bulgarija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarija	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Bulgarija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarija	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Kipras	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	SINGULAIR	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Kipras	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Čekijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Danija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estija	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulės	Vartoti per burną	
Estija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estija	Singulair 4mg	4mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Suomija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nyderlandai	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Vokietija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Vokietija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Vokietija	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Graikija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Graikija	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Graikija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Graikija	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Vengrija	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Vengrija	Singulair	4mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Islandija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Airija	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hodesdon, Hertfordshire EN119BU, Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric	4mg	Granulės	Vartoti per burną	
Airija	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Italija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italija	SINGULAIR	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Italija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italija	MONTEGEN	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Italija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italija	SINGULAIR	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Italija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italija	MONTEGEN	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvija	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvija	Singulair 4mg košlājamās tabletes	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Lietuva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lietuva	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Lietuva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lietuva	SINGULAIR	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Liuksemburgas	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgija	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Liuksemburgas	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgija	SINGULAIR	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulės	Vartoti per burną	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Nyderlandai	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nyderlandai	Singulair Kleuter	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Norvegija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Lenkija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Lenkija	SINGULAIR 4	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalija	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Portugalija	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugalija	Singulair Infantil	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Rumunija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Rumunija	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Rumunija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bucuresti Rumunija	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Slovėnija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovėnija	Singulair 4 mg žrnca	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Slovėnija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovėnija	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Slovakijos Respublika	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nyderlandai	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Ispanija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Ispanija	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Ispanija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Ispanija	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>	<u>Kiekis (koncentracija)</u>
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Granulės	Vartoti per burną	
Švedija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nyderlandai	Singulair	4 mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulės	Vartoti per burną	
Jungtinė Karalystė	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Jungtinė Karalystė	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Kramtomosios tabletės	Vartoti per burną	4 mg

II PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS,
ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

SINGULAIR IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA (ŽIŪRĖTI I PRIEDĄ)

Šia kreipimosi procedūra buvo siekiama suderinti produkto informaciją apie Singulair 4 mg kramtomąsias tabletes ir 4 mg geriamąsias granules esant indikacijoms, jau patvirtintoms 2–5 metų amžiaus vaikams ir 6 mėnesių–2 metų amžiaus vaikams taikant savitarpio pripažinimo procedūrą (SPP), su Suomija, veikiančia kaip referencinė valstybės narė. Kartu šia kreipimosi procedūra rinkodaros teisės turėtojas atnaujino 3 modulį CTD formatu.

Veiklioji Singulair medžiaga yra natrio montelukastas. Tai yra leukotrienų-1 receptorių antagonistas. Natrio montelukastas naudojamas kaip papildomas gydymas (kartu su inhaliuojamaisiais kortikosteroidais) ir fizinio krūvio sukeliama bronchų spazmo profilaktikai.

Vaikams skirtos 4 mg kramtomosios tabletės ir 4 mg geriamosios granulės į rinką tiekiamos atitinkamai nuo 2000 m. ir 2002 m. Nuo 2002 m. į savitarpiškai pripažintas indikacijas taip pat įtraukta monoterapija 4 mg tabletėmis vaikams lengvai astmai gydyti išskirtiniais atvejais, t. y. kai negalima vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų.

Singulair 4 mg kramtomosios tabletės parduodamos visose ES valstybėse narėse (taip pat Islandijoje ir Norvegijoje), išskyrus Prancūziją, nes savitarpio pripažinimo procedūros patvirtinimas suteiktas 2000 m. Pagal SPP 2002 m. Singulair 4 mg geriamosios granulės buvo patvirtintos 16 valstybių narių (nepatvirtino Austrija, Belgija, Čekija, Vokietija, Prancūzija, Vengrija, Nyderlandai, Lenkija, Slovakija). Šios vaisto formos rinkodaros teisę taip pat patvirtino Islandija ir Norvegija.

Kokybė

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė suderintus tris Singulair 4 mg granulių ir 4 mg kramtomųjų tablečių modulius CTD formatu. Taip pat jis pateikė pasiūlymą, kaip suderinti Preparato charakteristikų santrauką (PCS) ir pakuotės lapelio skiltis apie cheminę farmacinę informaciją.

PCS suderinimas

Rinkodaros teisės turėtojas pasirinko skiltis, kuriose pateikiami pagrindiniai nuokrypiai ir kurios įeina į kreipimosi procedūros taikymo sritį. Visi kiti PCS skyriai bus suderinti, kaip patvirtinta savitarpio pripažinimo procedūroje.

Buvo pateikti šie PCS skyriai suderinimui: 4.1 Terapinės indikacijos; 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas; 4.3 Kontraindikacijos; 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės; 4.8 Nepageidaujamas poveikis; 6.5 Tinkamumo laikas.

Rinkodaros teisės turėtojo pateiktos PCS buvo tos, kurios patvirtintos per savitarpio pripažinimo procedūrą senosiose valstybėse narėse ir Kipre bei Islandijoje. Šiose PCS pateiktos indikacijos yra labiausiai ribotos tarp ES valstybėse narėse patvirtintų indikacijų ir yra patvirtintos daugelyje valstybių narių.

Be to, vėliausia variacijos procedūra baigta 2007 m. rugsėjo 10 d., o PCS, kuri buvo po to patvirtinta, yra suderinama su rinkodaros teisės turėtojo pasiūlymais šioje kreipimosi procedūroje.

Klinikinis veiksmingumas: papildomas naudojimas

Singulair skiriamas astmos gydymui papildomai tiems 6 mėnesių–5 metų amžiaus pacientams, kurių lengva ar vidutinio sunkumo persistentinė astma nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir pagal poreikį vartojamais trumpo veikimo β -agonistais.

Pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas pateikė dokumentus, paremiančius šią indikaciją – 4 mg geriamųjų granulių vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų amžiaus, pagrįstą farmakokinetiniais duomenimis PN 136/138, pagrindžiamaisiais saugumo duomenimis PN 176 ir veiksmingumo ekstrapoliavimu šiai amžiaus grupei pagal veiksmingumą, nustatomą vyresniems vaikams (2–5 metų amžiaus, 6–14 metų amžiaus) pagal ICH E11 rekomendacijas.

Kitos dviejų klinikinių tyrimų (P176 ir P072-02, dvigubai akli randomizuoti placebo kontroliuojami lygiagrečių grupių) veiksmingumo ataskaitos buvo apie abi – 4 mg geriamųjų granulių ir kramtomųjų tablečių – vaisto formas. Montelukastas buvo veiksmingesnis gerinant astmos būklę, palyginti su placebo. Montelukasto poveikis astmai buvo vidutinis, bet pastovus pagal eilę kintamųjų ir toks pats pagal rezultatus, gautus iš tyrimų su suaugusiaisiais ir vyresniais vaikais.

Pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas taip pat pasirinko pradine paraiška dėl 10 mg plėvele dengtos tabletės ir 5 mg kramtomosios tabletės. Paraiškoje pateikti rezultatai dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų su daugiau nei 1600 suaugusių pacientų, sergančių lengva ir vidutinio sunkumo astma. Įrodyta, kad montelukastas (10 mg kartą per parą prieš miegą) pagerina kvėpavimo funkciją, sumažina astmos simptomus ir beta agonistų poreikį, pagerina gyvenimo kokybę, palyginti su placebo. Trijuose aktyviai kontroliuojamuose tyrimuose su beveik 1000 suaugusių pacientų, sergančių lengva ir vidutinio sunkumo astma, įrodyta, kad montelukasto poveikis buvo geresnis nei placebo, tačiau mažesnis nei inhaliuojamojo beklametazono dipropionato (400 µg/parą).

Pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas taip pat paminėjo pradinę paraišką dėl 5 mg kramtomųjų tablečių. Joje pateikti tyrimo su 336 vaikais (6–14 metų amžiaus) rezultatai. Įrodyta, kad montelukastas (5 mg kartą per parą) pagerina astmos gydymo poveikį ir šis yra didesnis nei placebo poveikis. Tačiau nėra duomenų tyrimų, kuriuose montelukastas būtų lyginamas su aktyviu vaikams skiriamu gydymu.

Manydamas, jog veiksmingumo duomenys, gauti tiriant 5 mėnesių–2 metų vaikus, nelaikomi labai patikimais, CHMP paprašė, kad pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas pateiktų 4.2 skyriuje išsamias instrukcijas, kaip gydymo veiksmingumą reikėtų stebėti ir vertinti. Galiausiai buvo priimta ši Singulair 4 mg geriamųjų granulių PCS 4.2 skyriaus redakcija:

Klinikinių tyrimų su persistuojančia astma sergančiais 6 mėnesių–2 metų amžiaus vaikais veiksmingumo duomenys nėra pakankami. Vertinti, ar pacientui montelukastas veiksmingas, reikia po 2–4 savaitių. Esant nepakankamam poveikiui gydymą reikia nutraukti.

Dėl to buvo persvarstytas Singulair 4 mg geriamųjų granulių PCS 4.4 skyrius ir įrašyti šie žodžiai:

Persistuojančios astmos diagnozę labai mažiems vaikams (6 mėnesių–2 metų amžiaus) turi nustatyti pediatras arba pulmonologas.

Po kruopščių svarstymų CHMP nusprendė, kad klinikiniai duomenys, palaikantys papildomą labai jaunų vaikų gydymą, yra pakankami patvirtinti, atsižvelgiant į tai, jog ši vaisto forma buvo patvirtinta naudoti 6 mėnesių–2 metų amžiaus vaikams apytiksliai 52 šalyse, įskaitant 17 iš 27 Europos Sąjungos (ES) valstybių narių (pirmą kartą patvirtinta 2002 m.), taip pat Islandijoje ir Norvegijoje. Po pareiškėjo / rinkodaros teisės turėtojo paaiškinimo žodžiu dauguma CHMP narių (26+2 teigiami, 3 neigiami balsai) buvo linkę priimti indikaciją, kaip pasiūlė pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas, įskaitant labai mažų vaikų (6 mėnesių–2 metų amžiaus) gydymą, kai nustatoma persistuojančios astmos diagnozė.

Todėl CHMP sutiko su šia pasiūlyta 4 mg kramtomųjų tablečių indikacija:

„SINGULAIR skiriamas astmos gydymui papildomai tiems 2–5 metų pacientams, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo persistentine astma ir kurių būklė nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir pagal poreikį vartojamais trumpo veikimo β-agonistais“.

CHMP sutiko su šia pasiūlyta 4 mg geriamųjų granulių indikacija:

„SINGULAIR skiriamas astmos gydymui papildomai tiems 6 mėnesių–5 metų pacientams, kurie serga lengva ir vidutinio sunkumo astma ir kurių būklė nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir pagal poreikį vartojamais trumpo veikimo β-agonistais“.

Klinikinis veiksmingumas: astmos gydymas monoterapija

Singulair taip pat gali būti alternatyvus gydymas mažomis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis gydomiems pacientams (4 mg geriamosios granulės, kramtomosios tabletės: 2–5 metų amžiaus), sergantiems lengva persistuojančia astma, nepatyrusiems sunkių astmos priepuolių, kuriuos būtų reikėję gydyti geriamaisiais kortikosteroidais, ir nesugebantiems naudoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų.

Buvo pristatyti du ilgalaikiai tyrimai, palaikantys indikaciją monoterapija. Abu tyrimai buvo dvigubai akli, randomizuoti, lygiagrečių grupių. Tyrimas P910 (gydymo trukmė – 52 savaitės) buvo atliekamas su 6–14 metų amžiaus vaikais, tyrimas P907 – su 2–6 metų amžiaus vaikais. P910 tyrimo rezultatai parodė, kad gydant montelukastu lengva persistuojančia astma sergančius vaikus gali būti pasiektas toks pats naudos ir rizikos santykis, kaip ir gydant inhaliuojamuoju flutikazonu. Gydymo montelukastu veiksmingumas yra mažesnis nei gydymo flutikazonu, tačiau skirtumas yra pakankamai mažas, kad būtų kliniškai reikšmingas, ir jį galima kompensuoti geresniu gydymo geriamuoju kartą per dieną skiriamu montelukastu režimu, o ne flutikazono inhaliacijomis du kartus per dieną. Poveikio augimui nebuvimas taip pat yra montelukasto nauda. P907 rezultatai įrodė veiksmingumą, palyginti su placebo.

Trūkstant šios indikacijos jaunesniems nei 2 metų pacientams veiksmingumo duomenų, CHMP konsultavosi su pediatrijos komitetu dėl tyrimų, atliktų su vyresniais vaikais, duomenų ekstrapoliavimo, kad būtų galima įvertinti montelukasto saugumą / veiksmingumą labai mažiems vaikams. Pediatrijos komitetas, pagrįsdamas savo sprendimą 2006 m. GINA pediatrijos vadovu ir ekspertų išvadomis, padarė išvadą, jog dėl klinikinių duomenų apie 6 mėnesių–2 metų astma sergančius vaikus stokos, farmakokinetinių 2–5 metų amžiaus pacientų, kuriems diagnozuota astma, duomenų negalima ekstrapoliuoti jaunesniems, 6 mėnesių–2 metų pacientams, patiriantiems tokius pat simptomus. Jaunesnio amžiaus vaikų švokštimą galima priskirti bent keletui diagnozių (virusinė infekcija, RVS bronchiolitas ar ankstyvi klasikinės astmos simptomai). Todėl pediatrijos komitetas išreiškė poreikį atlikti tyrimus, siekiant nustatyti, kokiai pacientų populiacijai turėtų būti skiriamas natrio montelukastas lengvai persistuojančiai astmai gydyti.

Tačiau pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas tik siekia išlaikyti montelukasto indikaciją kaip monoterapiją lengvai ir vidutinio sunkumo persistuojančiai 2–5 metų amžiaus vaikų astmai gydyti. Todėl CHMP sutiko su šia pasiūlyta 4 mg kramtomųjų tablečių ir 4 mg geriamųjų granulių indikacija:

„Singulair taip pat gali būti alternatyva mažų dozių inhaliuojamiesiems kortikosteroidams, skiriant lengva persistuojančia astma sergantiems 2–5 metų amžiaus pacientams, nepatyrusiems sunkių astmos priepuolių, kuriuos būtų reikėję gydyti geriamaisiais kortikosteroidais, ir nesugebantiems naudoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų.“

Klinikinis veiksmingumas: fizinio krūvio sukelta astma

Singulair taip pat skirtas astmos, kurios dominuojantis komponentas yra fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas, profilaktikai.

Dvigubai aklais randomizuotais tyrimais taip pat buvo įrodyta, kad montelukasto poveikis astmai pastebimas suaugusiųjų fizinio krūvio astmos atveju. Poveikis buvo pastebėtas po 12 savaitių gydymo. Su lytimi ar rase susijusių poveikio skirtumų nėra. Mažame tyrime su 27 vaikais taip pat įrodyta, kad montelukastas apsaugo vaikus nuo fizinio krūvio sukeliama bronchų spazmo. Ši indikacija jaunesniems vaikams labai pagrįsta šiais duomenimis, atsižvelgiant į montelukasto farmakokinetiką (greitą absorbciją), ir suaugusiųjų duomenimis, rodančiais greitą poveikio pradžią.

Manydamas, kad labai mažų vaikų (<2 metų amžiaus) aktyvumo apribojimus dėl astmos įvertinti sunku, pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas persvarstė indikaciją ir pabrėžė, kad ji taikoma tik 2 metų ir vyresniems vaikams. Todėl galutinė persvarstyta 4 mg kramtomosios tabletės ir 4 mg geriamųjų granulių indikacija yra tokia:

„Singulair taip pat skirtas astmos, kurios dominuojantis komponentas yra fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas, profilaktikai nuo 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams“.

Be to, CHMP paprašė, kad pareiškėjas / rinkodaros teisės turėtojas pateiktų išsamesnes 4.2 skyriaus instrukcijas, kaip reikia stebėti ir vertinti gydymo veiksmingumą. 4.2 skyriuje dėl 4 mg kramtomųjų tablečių ir 4 mg geriamųjų granulių buvo priimta tokia formuluočių:

„SINGULAIR skirtas astmos, kurios dominuojantis komponentas yra fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas, profilaktikai 2–5 metų amžiaus ir vyresniems pacientams“.

Fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas gali būti pagrindinis 2–5 metų amžiaus pacientų persistuojančios astmos požymis, kurį reikia gydyti inhaliuojamaisiais kortikosteroidais. Po 2–4 savaičių gydymo montelukastu reikia įvertinti paciento būklę. Jei nepasiekiamas pakankamas poveikis, reikia apsvarstyti papildomo ar kitokio gydymo galimybę.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS, ŽENKLINIMO IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS

Kadangi

- kreipimosi procedūros taikymo sritis buvo preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo, pakuotės lapelio ir 3 modulio suderinimas,

- rinkodaros teisės turėtojo pateikti preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis buvo vertinti remiantis pateiktais dokumentais ir mokslinėmis diskusijomis su komitetu,

- CHMP padarė išvadą, kad Singulair 4 mg granulių (anksčiau – geriamųjų granulių) 6 mėnesių–5 metų amžiaus pacientams rinkodaros teisė turi būti suderinta šioms indikacijoms:

- SINGULAIR skiriamas astmos gydymui papildomai tiems 6 mėnesių–5 metų pacientams, kurie serga lengva ir vidutinio sunkumo astma ir kurių būklė nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir pagal poreikį vartojamais trumpo veikimo β -agonistais.
- SINGULAIR taip pat gali būti alternatyva mažų dozių inhaliuojamiesiems kortikosteroidams, skiriant lengva persistuojančia astma sergantiems 2–5 metų amžiaus pacientams, nepatyrusiems sunkių astmos priepuolių, kuriuos būtų reikėję gydyti geriamaisiais kortikosteroidais, ir nesugebantiems naudoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).
- SINGULAIR taip pat skirtas astmos, kurios dominuojantis komponentas yra fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas, profilaktikai nuo 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

- CHMP padarė išvadą, kad rinkodaros teisė Singulair 4 mg kramtomosioms tabletėms 2–5 metų amžiaus pacientams gali būti suderinta šioms indikacijoms:

- SINGULAIR skiriamas astmos gydymui papildomai tiems 2–5 metų pacientams, kurie serga lengva ar vidutinio sunkumo persistentine astma ir kurių būklė nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir pagal poreikį vartojamais trumpo veikimo β -agonistais.
- SINGULAIR taip pat gali būti alternatyva mažų dozių inhaliuojamiesiems kortikosteroidams, skiriant lengva persistuojančia astma sergantiems 2–5 metų amžiaus pacientams, nepatyrusiems sunkių astmos priepuolių, kuriuos būtų reikėję gydyti geriamaisiais kortikosteroidais, ir nesugebantiems naudoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).
- SINGULAIR taip pat skirtas astmos, kurios dominuojantis komponentas yra fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas, profilaktikai nuo 2 metų amžiaus ir vyresniems pacientams.

CHMP rekomendavo rinkodaros teisės (-ių) pakeitimą. Singulair ir susijusių pavadinimų preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis nustatyti III priede (žr. I priedą).

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA, ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SINGULAIR 4 mg granulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename granulių paketėlyje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės.

Baltos granulės

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SINGULAIR skiriamas bronchų astmos gydymui papildomai tiems pacientams nuo 6 mėnesių iki 5 metų, kuriems lengva arba vidutinio sunkumo nuolatinės eigos bronchų astma nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais, ar tiems, kuriems pagal poreikį vartojami trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistai nepakankamai kontroliuoja bronchų astmos klinikinius simptomus.

Be to, SINGULAIR yra gydymo mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais alternatyvus pasirinkimas lengva nuolatinės eigos bronchų astma sergantiems nuo 2 iki 5 metų pacientams, kuriems pastaruoju metu nebuvo sunkių, gydymo geriamaisiais kortikosteroidais reikalaujančių bronchų astmos priepuolių, ir kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Be to, SINGULAIR skiriamas bronchų astmos profilaktikai 2 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vyrauja fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šio vaistinio preparato vaikui duodama suaugusiojo priežiūroje. Vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų dozė yra vienas 4 mg granulių paketėlis per parą, kurį reikia išgerti vakare. Šios amžiaus grupės pacientams dozės koreguoti nereikia. Klinikinių tyrimų duomenų apie veiksmingumą vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų, kurie serga nuolatinės eigos bronchų astma, yra nedaug. Pacientus reikia įvertinti dėl atsako į gydymą montelukastu po 2 – 4 savaitių. Jeigu nustatytas atsakas nepakankamas, gydymą reikia nutraukti. SINGULAIR 4 mg granulių forma nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams.

SINGULAIR granulių vartojimas

SINGULAIR granulių galima įberti į burną arba sumaišyti su pilnu šaukštu šalto ar kambario temperatūros švelnaus maisto (pvz., obuolių tyrėlės, ledų, morkų ar ryžių) ir suvalgyti. Paketėlį atidaryti tik prieš pat vartojimą. Paketėlį atidarius, visą SINGULAIR granulių dozę reikia suvartoti nedelsiant (per 15 minučių). Jau su maistu sumaišytų granulių nepasilikti kitam vartojimui. Nenumatyta vartoti skysčiuose ištirpintų SINGULAIR granulių. Tačiau jų pavartojus galima užgerti skysčiais. SINGULAIR granules galima vartoti nepriklausomai nuo maitinimosi laiko.

Bendrosios rekomendacijos. SINGULAIR gydymasis poveikis bronchų astmos kontrolės rodikliams pasireiškia per vieną parą. Pacientams reikia patarti testuoti SINGULAIR vartojimą net tada, kai jų bronchų astmos būklė kontroliuojama, taip pat, kai bronchų astma pablogėja.

Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas arba nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nėra duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Dozė vienoda tiek vyrams, tiek moterims.

SINGULAIR – alternatyvus pasirinkimas lengvos nuolatinės eigos bronchų astmos gydymui mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais:

Gydymas vien montelukastu nerekomenduojamas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo nuolatinės eigos bronchų astma. Reikia pagalvoti apie montelukasto vartojimą, kaip apie alternatyvų pasirinkimą gydymui mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais, tik tiems lengva nuolatinės eigos bronchų astma sergantiems vaikams nuo 2 iki 5 metų, kuriems pastaruoju metu nebuvo sunkių, gydymo geriamaisiais kortikosteroidais reikalaujančių bronchų astmos priepuolių, ir kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.1 skyrių). Lengva nuolatinės eigos bronchų astma apibūdinama bronchų astmos simptomais, kurie pasireiškia dažniau negu vieną kartą per savaitę, bet rečiau negu vieną kartą per dieną, naktiniais simptomais, kurie pasireiškia dažniau negu du kartus per mėnesį, bet rečiau negu vieną kartą per savaitę, normalia plaučių funkcija tarp epizodų. Jeigu tęsiant gydymą nepasiekama pakankama bronchų astmos kontrolė (dažniausiai per vieną mėnesį), reikia įvertinti papildomo arba kito priešūždegiminio gydymo, remiantis bronchų astmos pakopinio gydymo sistema, poreikį. Periodiškai reikia įvertinti pacientų bronchų astmos kontrolę.

SINGULAIR bronchų astmos profilaktikai pacientams nuo 2 iki 5 metų, kuriems vyrauja fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas:

Fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas pacientams nuo 2 iki 5 metų gali būti vyraujantis nuolatinės eigos bronchų astmos pasireiškimo požymis, kuriam gydyti reikia inhaliuojamųjų kortikosteroidų. Po 2 – 4 gydymo montelukastu savaitių reikia įvertinti šių pacientų būklę. Jeigu pakankamas atsakas nepasiekiamas, reikia pagalvoti apie papildomą arba kitą gydymą.

SINGULAIR vartojimas kartu su kitais vaistais nuo astmos

Kai gydymas SINGULAIR skiriamas gydymui inhaliuojamaisiais kortikosteroidais papildyti, SINGULAIR negalima staigiai pakeisti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.4 skyrių).

10 mg plėvele dengtas tabletes galima vartoti 15 metų ir vyresniems suaugusiems.

5 mg kramtomąsias tabletes galima vartoti 6 iki 14 metų vaikams.

4 mg kramtomąsias tabletes, kaip alternatyvią vaisto formą, galima vartoti 2 metų iki 5 metų vaikams.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Labai mažiems vaikams (nuo 6 mėnesių iki 2 metų) nuolatinės eigos bronchų astmos diagnozę turi nustatyti vaikų ligų gydytojas arba pulmonologas.

Pacientams reikia patarti niekada nevartoti geriamojo montelukasto ūminiams astmos priepuoliams gydyti ir šiam tikslui visada turėti po ranka įprastus atitinkamus ūminiu atveju gelbstinčius vaistus. Jei įvyksta ūminis priepuolis, turėtų būti vartojamas inhaliuojamasis trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistas. Pacientai turėtų keiptis į gydytoją patarimo kaip įmanoma greičiau, jei reikia daugiau trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistų inhaliacijų negu įprastai.

Montelukastu negalima staigiai pakeisti inhaliuojamųjų arba geriamųjų kortikosteroidų.

Nėra duomenų, kurie įrodytų, kad galima sumažinti geriamųjų kortikosteroidų dozę, kartu vartojant montelukastą.

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo astmos, taip pat ir montelukastą, retai gali pasireikšti sisteminė eozinofilija, kartais pasireiškianti klinikiniais vaskulito požymiais, atitinkančiais *Churg-Strauss* sindromą – ligą, dažnai gydomą sisteminio poveikio kortikosteroidais. Šie atvejai dažniausiai, bet ne visada, buvo susiję su geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimu ar jų nutraukimu. Galimybė, kad leukotrienų receptorių antagonistų vartojimas susijęs su *Churg-Strauss* sindromo pasirodymu, negali būti nei atmesta, nei įrodyta. Gydytojai turi būti pasirengę, jei pacientams pasireikštų eozinofilija, vaskulitinis bėrimas, pasunkėję plaučių simptomai, širdies komplikacijos ir (arba) neuropatija. Reikia iš naujo įvertinti pacientus, kuriems pasireiškia šių simptomų, bei jų gydymo schemas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Montelukastas gali būti vartojamas kartu su kitais įprastiniais astmos profilaktikai ar ilgalaikiam gydymui skiriamais vaistais. Tiriant vaistų sąveiką, rekomenduojama montelukasto dozė klinikai svarbaus poveikio toliau išvardytų vaistinių preparatų farmakokinetikai neturėjo: teofilino, prednizono, prednizolono, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio/noretindrono 35/1), terfenadino, digoksino ir varfarino.

Plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreivė (AUC) montelukastui sumažėjo apie 40 % pacientams, kuriems kartu buvo skiriama fenobarbitalio. Kadangi montelukastą metabolizuoja CYP 3A4, ypatingai atsargiems reikia būti vaikams, kai montelukastas skiriamas kartu su CYP 3A4 induktoriais, tokiais kaip fenitoinas, fenobarbitalis ir rifampicinas.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad montelukastas yra stiprus CYP 2C8 inhibitorius. Vis dėlto montelukasto ir roziglitazono (tiriamąjo substrato, atspindinčio CYP 2C8 pirmiausiai metabolizuojamus vaistinius preparatus) klinikinio vaistų sąveikos tyrimo duomenys įrodė, kad montelukastas CYP 2C8 *in vivo* neslopina. Todėl nesitikima, kad montelukastas žymiai pakeistų šio fermento metabolizuojamų vaistinių preparatų (pvz., paklitakselio, roziglitazono ir repaglinido) metabolizmą.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio nėštumo eigai arba embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė.

Nedaugelio nėštumo stebėjimo duomenys nenurodo priežastinio ryšio tarp SINGULAIR vartojimo ir raidos anomalijų (t.y. galūnių defektų), apie kurias buvo retų pranešimų preparatui patekus į pasaulinę rinką.

SINGULAIR nėštumo metu galima vartoti tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Žindymo laikotarpis

Tyrimai su žiurkėmis įrodė, kad montelukastas išsiskiria su pienu (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar montelukastas išsiskiria su moters pienu.

SINGULAIR krūtimi maitinančioms motinoms galima vartoti tik neabejotinai būtiniais atvejais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nesitikima, kad montelukastas paveiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau labai retai buvo pranešta apie mieguistumą arba galvos svaigimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Montelukastas buvo įvertintas klinikiniuose tyrimuose:

- 10 mg plėvele dengtos tabletės – apie 4000 15 metų ir vyresnių pacientų;
- 5 mg kramtomosios tabletės – apie 1750 vaikų nuo 6 iki 14 metų;
- 4 mg kramtomosios tabletės – 851 vaikui nuo 2 iki 5 metų;
- 4 mg granulės – 175 vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų.

Apie šias su vaisto vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas pacientams, gydytiems montelukastu, klinikiniuose tyrimuose pranešta dažnai ($> 1/100$, $< 1/10$), dažniau kaip placebo vartojusiems pacientams:

Organų sistemos klasė	15 metų ir vyresni suaugę pacientai (du 12 savaitių trukmės tyrimai; n=795)	Vaikai nuo 6 iki 14 metų (vienas 8 savaitių trukmės tyrimas; n=201) (du 56 savaitių trukmės tyrimai; n=615)	Vaikai nuo 2 iki 5 metų (vienas 12 savaitių trukmės tyrimas; n=461) (vienas 48 savaitių trukmės tyrimas; n=278)	Vaikai nuo 6 mėnesių iki 2 metų (vienas 6 savaitių trukmės tyrimas; n=175)
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	galvos skausmas		hiperkinezija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai				bronchų astma
Virškinimo trakto sutrikimai	pilvo skausmas		pilvo skausmas	viduriavimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai				egzematozinis dermatitas, bėrimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			troškulys	

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų, pratęsus gydymą iki 2 metų suaugusiesiems ir iki 12 mėnesių vaikams nuo 6 iki 14 metų, šalutinių reiškinių pobūdis nepasikeitė. Suvestiniais duomenimis, 502 vaikai nuo 2 iki 5 metų buvo gydomi montelukastu mažiausiai 3 mėnesius, 338 – 6 mėnesius ir ilgiau bei 534 pacientai – 12 mėnesių ir ilgiau. Gydymą pratęsus, šalutinių reiškinių pobūdis taip pat nepasikeitė. Vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų šalutinių reiškinių pobūdis nepasikeitė gydant iki 3 mėnesių.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos vaistui patekus į rinką:

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: padidėjęs polinkis į kraujavimą;

Imuninės sistemos sutrikimai: padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, eozinofilinę kepenų infiltraciją;

Psichikos sutrikimai: neįprasti sapnai, įskaitant košmarus, haliucinacijos, nemiga, padidėjęs psichomotorinis aktyvumas (įskaitant dirglumą, neramumą, susijaudinimą, įskaitant agresyvių elgesį ir tremorą), depresija, savižudiškas mąstymas ir elgesys (savižudybė) labai retais atvejais.

Nervų sistemos sutrikimai: galvos svaigimas, mieguistumas, parestezija ir (arba) hipestezija, traukuliai.

Širdies sutrikimai: palpitacijos.

Virškinimo trakto sutrikimai: viduriavimas, burnos sausmė, dispepsija, pykinimas, vėmimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: padidėjusi transaminazių (ALT, AST) koncentracija serume, cholestazinis hepatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: angioedema, kraujosruvos, dilgėlinė, niežulys, bėrimas, žiedinė eritema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: sąnarių skausmas, raumenų skausmas, įskaitant raumenų mėšlungį.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai: astenija ir (arba) nuovargis, negalavimas, edema.

Labai retai pranešta apie *Churg-Strauss* sindromą (CSS) gydant pacientus, kurie serga astma, montelukastu (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Nėra specialios informacijos, kaip gydyti perdozavus montelukastą. Lėtinės astmos tyrimų metu suaugusiems pacientams 22 savaites buvo skiriama montelukasto iki 200 mg per parą ir trumpalaikių tyrimų metu apie vieną savaitę – iki 900 mg per parą, bet klinikai reikšmingų šalutinių reiškinių nebuvo.

Vaistui patekus į rinką ir montelukasto klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie ūminį perdozavimą suaugusiems ir vaikams, kurie vartojo didesnę kaip 1000 mg dozę (maždaug 61 mg/kg 42 mėnesių vaikui). Stebėti klinikiniai ir laboratoriniai požymiai atitiko suaugusiųjų ir vaikų saugumo vartoti pobūdį. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą nepranešama apie nepageidaujamus reiškinius. Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko montelukasto saugumo vartoti pobūdį ir buvo pilvo skausmas, mieguistumas, troškulys, galvos skausmas, vėmimas ir padidėjęs psichomotorinis aktyvumas.

Nežinoma, ar montelukastas dializuojasi atliekant peritoninę dializę arba hemodializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –leukotrienų receptorių antagonistai, ATC kodas – R03D C03.

Cisteinil-leukotrienai (LTC₄, LTD₄, LTE₄) yra stiprūs uždegimo eikozanoidai, išskiriami įvairių ląstelių, taip pat tukliųjų bei eozinofilų. Šie svarbūs proastminiai mediatoriai susijungia su cisteinil-leukotrienų (CysLT) receptoriais, kurie aptinkami žmogaus kvėpavimo takuose ir sukelia kvėpavimo takuose įvairių pokyčių, įskaitant bronchų spazmą, gleivių sekreciją, kraujagyslių pralaidumo padidėjimą ir eozinofilų susikaupimą.

Montelukastas yra veiklus geriamasis junginys. Turėdamas didelį afinitetą ir būdamas selektyvus, jis jungiasi su CysLT₁ receptoriais. Klinikiniuose tyrimuose net tokia maža kaip 5 mg montelukasto dozė slopina bronchų spazmą po LTD₄ inhaliacijos. Išgėrus montelukasto, po 2 valandų pasireiškia bronchų dilatacija. Dėl šio poveikio sustiprėja bronchų dilatacija, sukelta beta adrenoreceptorių agonisto. Gydymas montelukastu slopino ir ankstyvos, ir vėlyvos fazės bronchų spazmą, išprovokuotą antigeno. Vartojant montelukastą, palyginus su placebo, periferiniame kraujyje sumažėjo eozinofilų suaugusiems ir vaikams. Kitame tyrime, vartojant montelukastą, labai sumažėjo eozinofilų kvėpavimo takuose (tiriant skrepliuose). Suaugusiems ir vaikams nuo 2 iki 14 metų vartojant

montelukastą, palyginus su placebo, periferiniame kraujyje sumažėjo eozinofilų, kuomet astmos klinikinių simptomų kontrolė pagerėjo.

Tyrimuose su suaugusiaisiais, vartojant 10 mg montelukasto vieną kartą per parą, palyginus su placebo, labai pagerėjo rytinis FEV₁ (10,4% palyginus su 2,7% pokyčiu nuo pradinio lygio), rytinis didžiausias iškvėpimo tūkmės greitis (PEFR) (24,5 l/min palyginus su 3,3 l/min pokyčiu nuo pradinio lygio) ir labai sumažėjo bendras beta adrenoreceptorių agonistų vartojimas (-26,1% palyginus su -4,6% pokyčiu nuo pradinio lygio). Reikšmingai pagerėjo pacientų pranešamų dienos ir nakties astmos simptomų skalė, palyginus su placebo.

Tyrimai su suaugusiaisiais įrodė, kad montelukastas sustiprina kartu vartojamų inhaliuojamųjų kortikosteroidų klinikinį poveikį (FEV₁ procentinis pokytis nuo pradinio lygio atitinkamai vartojant inhaliuojamąjį beklometazoną ir montelukastą palyginus su beklometazono vartojimu: 5,43 % ir 1,04 %; vartojant beta adrenoreceptorių agonistą: -8,70 % ir 2,64 %). Palyginus su inhaliuojamuoju beklometazonu (200 µg per parą per rezervuarą), vartojant montelukastą, pradinis atsakas buvo greitesnis, nors per 12 savaičių tyrimą vidutinis gydymasis poveikis, gydant beklometazonu, buvo didesnis (FEV₁ procentinis pokytis nuo pradinio lygio atitinkamai vartojant montelukastą palyginus su beklometazono vartojimu: 7,49% ir 13,3%; vartojant beta adrenoreceptorių agonistą: -28,28% ir -43,89%). Tačiau didelei daliai pacientų, gydytų montelukastu, palyginus su gydymu beklometazonu, klinikinis atsakas buvo panašus (pvz., 50 % pacientų, gydytų beklometazonu, FEV₁ pagerėjo vidutiniškai 11% ir daugiau virš pradinio lygio, kuomet 42% montelukastu gydytų pacientų pasiekė tokį pat atsaką).

8 savaičių tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 14 metų, vartojant 5 mg vieną kartą per parą montelukasto, palyginus su placebo, reikšmingai pagerėjo kvėpavimo funkcija (FEV₁ – 8,71 % palyginus su 4,16 % pokyčiu nuo pradinio lygio, rytinis PEFR – 27,9 l/min. palyginus su 17,8 l/min. pokyčiu nuo pradinio lygio) ir sumažėjo beta adrenoreceptorių agonistų pagal poreikį vartojimas (-11,7 % palyginus su +8,2 % pokyčiu nuo pradinio lygio).

12 savaičių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sergantys lengva nuolatinės eigos bronchų astma vaikai nuo 6 iki 14 metų, metu lygintas montelukasto ir inhaliuojamojo flutikazono veiksmingumas bronchų astmos kontrolei. Montelukasto poveikis didinant procentinį bronchų astmos dienų, kai nėra skubios pagalbos vaistų poreikio (*rescue-free days* (RFDs)), skaičių (pirminis tyrimo tikslas) nebuvo prastesnis negu flutikazono. Po 12 mėnesių gydymo procentinis bronchų astmos RFDs skaičius vidutiniškai padidėjo nuo 61,6 iki 84,0 montelukasto grupėje ir nuo 60,9 iki 86,7 flutikazono grupėje. Bronchų astmos RFDs procentais mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas (-2,8, 95 % PI 4,7; -0,9), tačiau iš anksto nustatytose ribose nebuvo kliniškai žemesnis. Tiek montelukastas, tiek flutikazonas taip pat pagerino bronchų astmos kontrolės antrinius dydžius, įvertintus per 12 mėnesių gydymo laikotarpį:

FEV₁ padidėjo nuo 1,83 l iki 2,09 l montelukasto grupėje ir nuo 1,85 l iki 2,14 l flutikazono grupėje.

FEV₁ mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp grupių buvo -0,02 l (95 % PI -0,06; 0,02).

Procentinis iš anksto apskaičiuoto FEV₁ vidutinis padidėjimas nuo pradinio lygio buvo 0,6 % gydymo montelukastu grupėje ir 2,7 % gydymo flutikazonu grupėje. Procentinio iš anksto apskaičiuoto FEV₁ pokyčio nuo pradinio lygio mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo reikšmingas: -2,2 % (95 % PI -3,6; -0,7).

Procentinis dienų be beta adrenoreceptorių agonistų vartojimo skaičius sumažėjo nuo 38,0 iki 15,4 montelukasto grupėje ir nuo 28,5 iki 12,8 flutikazono grupėje. Procentinio dienų be beta adrenoreceptorių agonistų vartojimo skaičiaus mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas buvo reikšmingas: 2,7 % (95 % PI 0,9; 4,5).

Procentinis pacientų, kuriems pasireiškė bronchų astmos priepuolis (bronchų astmos pablogėjimo laikotarpis, kai reikia gydymo geriamaisiais steroidais, neplanuoto apsilankymo pas gydytoją, į skubios pagalbos skyrių arba hospitalizacijos), skaičius buvo 32,2 montelukasto grupėje ir 25,6 flutikazono grupėje; šansų santykis (95% PI) buvo reikšmingas: lygus 1,38 (1,04; 1,84).

Procentinis pacientų, kuriems tyrimo laikotarpiu prireikė vartoti sisteminių (daugiausia geriamųjų) kortikosteroidų, skaičius buvo 17,8 % montelukasto grupėje ir 10,5 % flutikazono grupėje.

Mažiausiųjų kvadratų vidurkių skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas: 7,3 % (95 % PI 2,9; 11,7).

12 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo metu vaikams nuo 2 iki 5 metų 4 mg montelukasto, vartojamo vieną kartą per parą, pagerino, palyginus su placebo, astmos kontrolės rodiklius, nepriklausomai nuo kartu skiriamo palaikomojo gydymo (inhaliuojamaisiais ar purškiamais kortikosteroidais ar inhaliuojamuoju ar purškiamu natrio kromoglikatu). 60 % pacientų kitokio palaikomojo gydymo negavo. Palyginus su placebo, montelukastas reikšmingai palengvino dienos (pavyzdžiui, kosulį, dusulį, sunkumą kvėpuoti ir veiklos ribojimą) ir nakties simptomus, taip pat reikšmingai sumažino beta adrenoreceptorių agonistų vartojimą pagal poreikį bei kortikosteroidų vartojimą priepuoliui slopinti. Montelukastą vartojantiems pacientams buvo reikšmingai daugiau dienų be astmos negu gavusiems placebo. Gydomasis poveikis pasireiškė po pirmosios dozės.

12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu 4 mg vieną kartą per parą motelukasto vaikams nuo 2 iki 5 metų, sergantiems lengvos eigos bronchų astma ir epizodiniais paūmėjimais, reikšmingai ($p \leq 0,001$) sumažino bronchų astmos paūmėjimo epizodų (PE) ankstyvąjį dažnį, palyginti su placebo (atitinkamai 1,60 PE ir 2,34 PE), [PE apibūdinimas: kai ≥ 3 dienas iš eilės pasireiškia dienos simptomai, kuriems gydyti reikia beta adrenoreceptorių agonisto arba kortikosteroidų (geriamųjų arba inhaliuojamųjų) arba paguldymo į ligoninę dėl bronchų astmos]. Procentinis ankstyvojo PE dažnio sumažėjimas buvo 31,9% (95%PI 16,9; 44,1).

Duomenys apie montelukasto veiksmingumą vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų gauti ekstrapoliuojant turimus efektyvumo duomenis 2 metų ir vyresniems vaikams ir pagrindžiant panašiais farmakokinetikos duomenimis, taip pat prielaida, kad ligos eiga, patofiziologija ir vaistinio preparato poveikis šioms dviem grupėms iš esmės yra tokie pat.

12 savaičių tyrime, vartojant montelukastą suaugusiesiems, reikšmingai sumažėjo fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas (*exercise-induced bronchoconstriction, EIB*) (didžiausias FEV₁ sumažėjimas, vartojant montelukastą, – 22,33 % palyginus su 32,40 %, vartojant placebo; laikas, per kurį FEV₁ grįžo iki lygio, besiskiriančio ne daugiau kaip 5 % nuo pradinio lygio, – 44,22 min. ir 60,64 min.). Šis poveikis nekito per visą 12 savaičių tyrimo laikotarpį. *EIB* sumažėjimas taip pat pasireiškė trumpalaikiame tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 14 metų (didžiausias FEV₁ sumažėjimas – 18,27 % ir 26,11 %; laikas, per kurį FEV₁ grįžo iki lygio, besiskiriančio ne daugiau kaip 5 % nuo pradinio lygio, – 17,76 min. ir 27,98 min.). Abiejuose tyrimuose gydomasis poveikis pasireiškė vieną kartą per parą vartojimo laikotarpio pabaigoje.

Aspirinui jautriems pacientams, kurie serga astma, kartu vartojantiems inhaliuojamuosius ir (arba) geriamuosius kortikosteroidus, gydant montelukastu, palyginus su placebo, labai pagerėjo astmos kontrolė (FEV₁ – 8,55 % palyginus su -1,74 % pokyčiu nuo pradinio lygio ir sumažėjo bendras beta adrenoreceptorių agonistų vartojimas: -27,78 % palyginus su 2,09 % pokyčiu nuo pradinio lygio).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Išgertas montelukastas greitai absorbuojasi. Suaugusiam pacientui išgėrus 10 mg plėvele dengtą tabletę nevalgius, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) būna po 3 valandų (T_{max}). Geriamojo vaisto vidutinis biologinis prieinamumas yra 64 %. Įprastinis maistas jam ir C_{max} įtakos neturi. Vaisto saugumas ir veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose 10 mg plėvele dengtos tabletės buvo vartojamos nepriklausomai nuo maitinimosi laiko.

Suaugusiems pacientams, išgėrusiems 5 mg kramtomąją tabletę nevalgius, C_{max} susidaro po 2 valandų. Geriamojo vaisto vidutinis biologinis prieinamumas yra 73 %. Įprastinis maistas jį sumažina iki 63 %.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų, išgėrusiems 4 mg kramtomąją tabletę nevalgius, C_{max} susidaro po 2 valandų. Vidutinė C_{max} yra 66 % didesnė, o vidutinė C_{min} – mažesnė negu suaugusiesiems, vartojantiems 10 mg tabletes.

4 mg granulės ir 4 mg kramtomosios tabletės buvo bioekvivalentiškos, kai vaistus vartojo nevalgę suaugusieji. Vaikams nuo 6 mėnesių iki 2 metų, išgėrusiems 4 mg granulių, C_{max} susidaro po 2 valandų. C_{max} yra apie 2 kartus didesnė negu suaugusiųjų, vartojančių 10 mg tabletes. Pagal AUC (atitinkamai 1225,7 ir 1223,1 ng · h/ml vartojant obuolių tyrėlę ir jos nevartojant bei atitinkamai

1191,8 ir 1148,5 ng · h/ml vartojant riebų įprastą maistą ir jo nevartojant) kartu su granulėmis vartojama obuolių tyrėlė arba riebus įprastas maistas neturėjo kliniškai svarbios įtakos montelukasto farmakokinetikai.

Pasiskirstymas. Daugiau kaip 99 % montelukasto susijungia su plazmos baltymais. Montelukasto pasiskirstymo tūris, kai susidaro pusiausvyrinė koncentracija, vidutiniškai yra 8-11 litrų. Radioaktyviai žymėto montelukasto tyrimai su žiurkėmis įrodė, kad jo nedaug praeina pro hematoencefalinį barjerą. Be to, praėjus 24 valandoms po vartojimo, radioaktyviai žymėtos medžiagos koncentracija visuose kituose audiniuose buvo labai maža.

Biotransformacija. Montelukastas yra intensyviai metabolizuojamas. Atliekant tyrimus, nei vaikams, nei suaugusiesiems, vartojantiems gydomasias montelukasto dozes, neaptinkama patvarių metabolitų.

Tyrimai *in vitro*, vartojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad, metabolizuojant montelukastą, dalyvauja citochromai P450 3A4, 2A6 ir 2C9. Tolesnių tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis *in vitro* duomenimis, gydamosios montelukasto koncentracijos plazmoje neslopina citochromų P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ar 2D6. Metabolitų įtaka montelukasto gydomajam poveikiui yra minimali.

Eliminacija. Sveikų suaugusiųjų montelukasto plazmos klirensas vidurkis yra 45 ml/min. Po išgertos radioaktyviai žymėto montelukasto dozės, 86 % radioaktyviosios medžiagos buvo nustatyta 5 dienas rinktose fekalijose ir < 0,2 % – šlapime. Tai vertinant kartu su biologinio prieinamumo duomenimis, paaiškėja, kad geriamasis montelukastas ir jo metabolitai pašalinami beveik vien tik su tulžimi.

Pacientų apibūdinimas. Vyresniems pacientams, taip pat tiems pacientams, kuriems yra sunkus ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, dozės specialiai parinkti nereikia. Neatlikta tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Kadangi montelukastas ir jo metabolitai pašalinami su tulžimi, nebūtina koreguoti dozės pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Nėra klinikinių duomenų apie montelukasto farmakokinetiką pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis > 9).

Didelės montelukasto dozės (nuo 20 iki 60 kartų didesnės už rekomenduojamas suaugusiųjų dozes) sumažino teofilino koncentraciją plazmoje. Šio poveikio nestebėta, kuomet buvo vartojama rekomenduojama 10 mg dozė vieną kartą per parą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio tyrimuose su gyvūnais buvo stebimi laikini minimalūs ALT, gliukozės, fosforo ir trigliceridų koncentracijos serume biocheminiai pokyčiai. Toksinio poveikio gyvūnams požymiai buvo padidėjusi seilių sekrecija, virškinimo trakto simptomai, viduriavimas ir jonų balanso sutrikimas. Šie reiškiniai pasireiškė, kai buvo skiriama dozė, kuri sukėlė daugiau kaip 17 kartų didesnę ekspoziciją negu stebima vartojant klinikines dozes. Nepageidaujami reiškiniai beždžionėms pasitaikė, kai buvo skiriama 150 mg/kg per parą ir didesnės dozės (daugiau kaip 232 kartus didesnė sisteminė ekspozicija negu vartojant klinikines dozes). Tyrimuose su gyvūnais montelukastas neveikė vaisingumo ar dauginimosi, kai sisteminė ekspozicija buvo didesnė už klinikinę daugiau kaip 24 kartus. Nežymiai sumažėjo žiurkiukų kūno svoris vaisingumo tyrime su žiurkėmis, kai buvo skiriama 200 mg/kg per parą dozė (69 kartus daugiau kaip klinikinė sisteminė ekspozicija). Tyrimuose su triušiais dažniau buvo stebimas nepilnas sukaulėjimas, palyginus su kontrolinės grupės gyvūnais, kai sisteminė ekspozicija buvo daugiau kaip 24 kartus didesnė negu stebima vartojant klinikines dozes. Žiurkėms anomalijų nestebėta. Gyvūnams montelukastas praeina placentos barjerą ir išsiskiria su patelių pienu.

Vienkartinės geriamosios montelukasto natrio druskos dozės iki 5 000 mg/kg pelių ir žiurkių (atitinkamai 15 000 mg/m² ir 30 000 mg/m² pelėms ir žiurkėms) mirčių nesukėlė. Tai buvo didžiausia tirta dozė. Ji yra 25 000 kartų didesnė už rekomenduojamą paros dozę suaugusiesiems (apskaičiuotą, kai suaugęs pacientas sveria 50 kg).

Nustatyta, kad montelukastas nėra fototoksiškas pelėms UVA, UVB ar matomam saulės spindulių spektrui, kai vartojama iki 500 mg/kg per parą dozė (maždaug daugiau kaip 200 kartų, remiantis sisteminė ekspozicija).

Montelukastas nebuvo nei mutageniškas tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo*, nei tumorogeniškas graužikų rūšims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Hiprolozė (E 463)
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Išleidžiamas polietileno/aliuminio/poliesterio paketėliais.
Kartono dėžutėje yra 7, 20, 28 arba 30 paketėlių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[pildyti savo šalies kalba]

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SINGULAIR 4 mg kramtomosios tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje 4 mg kramtomosios tabletėje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.

Pagalbinė medžiaga: 1,2 mg aspartamo (E 951) kiekvienoje tabletėje.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kramtomoji tabletė.

Rausva, ovali, iš abiejų pusių išgaubtos formos, vienoje jos pusėje išraižyta SINGULAIR, kitoje – MSD 711.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

SINGULAIR skiriamas bronchų astmos gydymui papildomai tiems pacientams nuo 2 iki 5 metų, kuriems lengva arba vidutinio sunkumo nuolatinės eigos bronchų astma nepakankamai kontroliuojama inhaliuojamaisiais kortikosteroidais, ar tiems, kuriems pagal poreikį vartojami trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistai nepakankamai kontroliuoja astmos klinikinius simptomus.

Be to, SINGULAIR yra gydymo mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais alternatyvus pasirinkimas lengva nuolatinės eigos bronchų astma sergantiems pacientams nuo 2 iki 5 metų, kuriems pastaruoju metu nebuvo sunkių, gydymo geriamaisiais kortikosteroidais reikalaujančių bronchų astmos priepuolių, ir kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Be to, SINGULAIR skiriamas bronchų astmos profilaktikai 2 metų ir vyresniems pacientams, kuriems vyrauja fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šio vaistinio preparato vaikui duodama suaugusiojo priežiūroje. Vaikams, kuriems yra problemų dėl kramtomosios tabletės vartojimo, galima skirti granulės forma (žr. SINGULAIR 4 mg granulės *preparato charakteristikų santrauką*). Vaikams nuo 2 iki 5 metų skiriama viena 4 mg kramtomoji tabletė per parą, kurią reikia išgerti vakare. Maitinimosi atžvilgiu SINGULAIR turėtų būti vartojama 1 val. prieš valgį arba 2 val. po jo. Šios amžiaus grupės pacientams dozės koreguoti nereikia. SINGULAIR 4 mg kramtomosios tabletės forma nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Bendrosios rekomendacijos. SINGULAIR gydomasis poveikis bronchų astmos kontrolės rodikliams pasireiškia per vieną parą. Pacientams reikia patarti tęsti SINGULAIR vartojimą net tada, kai jų bronchų astmos būklė kontroliuojama, taip pat, kai bronchų astma pablogėja.

Pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas arba nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Nėra duomenų apie vaisto vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Dozė vienoda tiek vyrams, tiek moterims.

SINGULAIR – alternatyvus pasirinkimas lengvos nuolatinės eigos bronchų astmos gydymui mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais:

Gydymas vien montelukastu nerekomenduojamas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo nuolatinės eigos bronchų astma. Reikia pagalvoti apie montelukasto vartojimą, kaip apie alternatyvų pasirinkimą gydymui mažų dozių inhaliuojamaisiais kortikosteroidais, tik tiems lengva nuolatinės eigos bronchų astma sergantiems vaikams, kuriems pastaruoju metu nebuvo sunkių, gydymo geriamaisiais kortikosteroidais reikalaujančių bronchų astmos priepuolių, ir kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.1 skyrių). Lengva nuolatinės eigos bronchų astma apibūdinama bronchų astmos simptomais, kurie pasireiškia dažniau negu vieną kartą per savaitę, bet rečiau negu vieną kartą per dieną, naktiniais simptomais, kurie pasireiškia dažniau negu du kartus per mėnesį, bet rečiau negu vieną kartą per savaitę, normalia plaučių funkcija tarp epizodų. Jeigu tęsiant gydymą nepasiekiamas pakankama bronchų astmos kontrolė (dažniausiai per vieną mėnesį), reikia įvertinti papildomo arba kito priešūždegiminio gydymo, remiantis bronchų astmos pakopinio gydymo sistema, poreikį. Periodiškai reikia įvertinti pacientų bronchų astmos kontrolę.

SINGULAIR bronchų astmos profilaktikai pacientams nuo 2 iki 5 metų, kuriems vyrauja fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas:

Fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas pacientams nuo 2 iki 5 metų gali būti vyraujantis nuolatinės eigos bronchų astmos pasireiškimo požymis, kuriam gydyti reikia inhaliuojamųjų kortikosteroidų. Po 2 – 4 gydymo montelukastu savaitių reikia įvertinti šių pacientų būklę. Jeigu pakankamas atsakas nepasiekiamas, reikia pagalvoti apie papildomą arba kitą gydymą.

SINGULAIR vartojimas kartu su kitais vaistais nuo astmos

Kai gydymas SINGULAIR skiriamas gydymui inhaliuojamaisiais kortikosteroidais papildyti, SINGULAIR negalima staigiai pakeisti inhaliuojamųjų kortikosteroidų (žr. 4.4 skyrių).

10 mg plėvele dengtas tabletes galima vartoti 15 metų ir vyresniems suaugusiems.

5 mg kramtomąsias tabletes galima vartoti vaikams nuo 6 iki 14 metų.

4 mg granules galima vartoti vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pacientams reikia patarti niekada nevartoti geriamojo montelukasto ūminiams astmos priepuoliams gydyti ir šiam tikslui visada turėti po ranka įprastus atitinkamus ūminiu atveju gelbstinčius vaistus. Jei įvyksta ūminis priepuolis, turėtų būti vartojamas inhaliuojamasis trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistas. Pacientai turėtų keiptis į gydytoją patarimo kaip įmanoma greičiau, jei reikia daugiau trumpo poveikio beta adrenoreceptorių agonistų inhaliacijų negu įprastai.

Montelukastu negalima staigiai pakeisti inhaliuojamųjų arba geriamųjų kortikosteroidų.

Nėra duomenų, kurie įrodytų, kad galima sumažinti geriamųjų kortikosteroidų dozę, kartu vartojant montelukastą.

Pacientams, vartojantiems vaistus nuo astmos, taip pat ir montelukastą, retai gali pasireikšti sisteminė eozinofilija, kartais pasireiškianti klinikiniais vaskulito požymiais, atitinkančiais *Churg-Strauss* sindromą – ligą, dažnai gydomą sisteminio poveikio kortikosteroidais. Šie atvejai dažniausiai, bet ne visada, buvo susiję su geriamųjų kortikosteroidų dozės sumažinimu ar jų nutraukimu. Galimybė, kad leukotrienų receptorių antagonistų vartojimas susijęs su *Churg-Strauss* sindromo pasirodymu, negali būti nei atmesta, nei įrodyta. Gydytojai turi būti pasirengę, jei pacientams pasireikštų eozinofilija, vaskulitinis bėrimas, pasunkėję plaučių simptomai, širdies komplikacijos ir (arba) neuropatija. Reikia iš naujo įvertinti pacientus, kuriems pasireiškia šių simptomų, bei jų gydymo schemas.

SINGULAIR sudėtyje yra aspartamo – fenilalanino šaltinio. Pacientai, kurie serga fenilketonurija, turi pagalvoti apie tai, kad kiekvienoje 4 mg kramtomosios tabletės yra fenilalanino, kurio kiekis vienoje dozėje yra 0,674 mg.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Montelukastas gali būti vartojamas kartu su kitais įprastiniais astmos profilaktikai ar ilgalaikiam gydymui skiriamais vaistais. Tiriant vaistų sąveiką, rekomenduojama montelukasto dozė klinikai svarbaus poveikio toliau išvardytų vaistinių preparatų farmakokinetikai neturėjo: teofilino, prednizono, prednizolono, geriamųjų kontraceptikų (etinilestradiolio/noretindrono 35/1), terfenadino, digoksino ir varfarino.

Plotas po koncentracijos plazmoje ir laiko kreive (AUC) montelukastui sumažėjo apie 40 % pacientams, kuriems kartu buvo skiriama fenobarbitalio. Kadangi montelukastą metabolizuoja CYP 3A4, ypatingai atsargiems reikia būti vaikams, kai montelukastas skiriamas kartu su CYP 3A4 induktoriais, tokiais kaip fenitoinas, fenobarbitalis ir rifampicinas.

Tyrimai *in vitro* parodė, kad montelukastas yra stiprus CYP 2C8 inhibitorius. Vis dėlto montelukasto ir rozigitazono (tiriamojo substrato, atspindinčio CYP 2C8 pirmiausiai metabolizuojamus vaistinius preparatus) klinikinio vaistų sąveikos tyrimo duomenys įrodė, kad montelukastas CYP 2C8 *in vivo* neslopina. Todėl nesitikima, kad montelukastas žymiai pakeistų šio fermento metabolizuojamų vaistinių preparatų (pvz., paklitakselio, rozigitazono ir repaglinido) metabolizmą.

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tyrimai su gyvūnais kenksmingo poveikio nėštumo eigai arba embriono ar vaisiaus vystymuisi neparodė.

Nedaugelio nėštumo stebėjimo duomenys nenurodo priežastinio ryšio tarp SINGULAIR vartojimo ir raidos anomalijų (t.y. galūnių defektų), apie kurias buvo retų pranešimų preparatui patekus į pasaulinę rinką.

SINGULAIR nėštumo metu galima vartoti tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Žindymo laikotarpis

Tyrimai su žiurkėmis įrodė, kad montelukastas išsiskiria su pienu (žr. 5.3 skyrių). Nežinoma, ar montelukastas išsiskiria su moters pienu.

SINGULAIR krūtimi maitinančioms motinoms galima vartoti tik neabejotinai būtiniais atvejais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Nesitikima, kad montelukastas paveiktų gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus. Tačiau labai retai buvo pranešta apie mieguistumą arba galvos svaigimą.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Montelukastas buvo įvertintas klinikiniuose tyrimuose:

- 10 mg plėvele dengtos tabletės – apie 4000 15 metų ir vyresnių pacientų;
- 5 mg kramtomosios tabletės – apie 1750 vaikų nuo 6 iki 14 metų;
- 4 mg kramtomosios tabletės – 851 vaikui nuo 2 iki 5 metų.

Apie šias su vaisto vartojimu susijusias nepageidaujamas reakcijas pacientams, gydytiems montelukastu, klinikiniuose tyrimuose pranešta dažnai ($> 1/100$, $< 1/10$), dažniau kaip placebo vartojusiems pacientams:

Organų sistemos klasė	15 metų ir vyresni suaugę pacientai (du 12 savaičių trukmės tyrimai; n=795)	Vaikai nuo 6 iki 14 metų (vienas 8 savaičių trukmės tyrimas; n=201) (du 56 savaičių trukmės tyrimai; n=615)	Vaikai nuo 2 iki 5 metų (vienas 12 savaičių trukmės tyrimas; n=461) (vienas 48 savaičių trukmės tyrimas; n=278)
Nervų sistemos sutrikimai	galvos skausmas	galvos skausmas	
Virškinimo trakto sutrikimai	pilvo skausmas		pilvo skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			troškulys

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo nedaug pacientų, pratęsus gydymą iki 2 metų suaugusiems ir iki 12 mėnesių vaikams nuo 6 iki 14 metų, šalutinių reiškinių pobūdis nepasikeitė.

Suvestiniais duomenimis, 502 vaikai nuo 2 iki 5 metų buvo gydomi montelukastu mažiausiai 3 mėnesius, 338 – 6 mėnesius ir ilgiau bei 534 pacientai – 12 mėnesių ir ilgiau. Gydymą pratęsus, šalutinių reiškinių pobūdis taip pat nepasikeitė.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos vaistui patekus į rinką:

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai: padidėjęs polinkis į kraujavimą;

Imuninės sistemos sutrikimai: padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją, eozinofilinę kepenų infiltraciją;

Psichikos sutrikimai: neįprasti sapnai, įskaitant košmarus, haliucinacijos, nemiga, padidėjęs psichomotorinis aktyvumas (įskaitant dirglumą, neramumą, susijaudinimą, įskaitant agresyvų elgesį, ir tremorą), depresija, savižudiškas mąstymas ir elgesys (savižudybė) labai retais atvejais.

Nervų sistemos sutrikimai: galvos svaigimas, mieguistumas, parestezija ir (arba) hipestezija, traukuliai.

Širdies sutrikimai: palpitacijos.

Virškinimo trakto sutrikimai: viduriavimas, burnos sausmė, dispepsija, pykinimas, vėmimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai: padidėjusi transaminazių (ALT, AST) koncentracija serume, cholestazinis hepatitas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai: angioedema, kraujosruvos, dilgėlinė, niežulys, bėrimas, žiedinė eritema.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai: sąnarių skausmas, raumenų skausmas, įskaitant raumenų mėšlungį.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai: astenija ir (arba) nuovargis, negalavimas, edema.

Labai retai pranešta apie *Churg-Strauss* sindromą (CSS) gydant montelukastu pacientus, kurie serga astma (žr. 4.4 skyrių).

4.9 Perdozavimas

Nėra specialios informacijos, kaip gydyti perdozavus montelukastą. Lėtinės astmos tyrimų metu suaugusiems pacientams 22 savaites buvo skiriama montelukasto iki 200 mg per parą ir trumpalaikių tyrimų metu apie vieną savaitę – iki 900 mg per parą, bet klinikai reikšmingų šalutinių reiškinių nebuvo.

Vaistui patekus į rinką ir montelukasto klinikinių tyrimų metu buvo pranešimų apie ūminį perdozavimą suaugusiems ir vaikams, kurie vartojo didesnę kaip 1000 mg dozę (maždaug 61 mg/kg 42 mėnesių vaikui). Stebėti klinikiniai ir laboratoriniai požymiai atitiko suaugusiųjų ir vaikų saugumo vartoti pobūdį. Daugumoje pranešimų apie perdozavimą nepranešama apie nepageidaujamus reiškinius. Dažniausiai pasireiškę nepageidaujami reiškiniai atitiko montelukasto saugumo vartoti pobūdį ir buvo pilvo skausmas, mieguistumas, troškulys, galvos skausmas, vėmimas ir padidėjęs psichomotorinis aktyvumas.

Nežinoma, ar montelukastas dializuojasi atliekant peritoninę dializę arba hemodializę.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė –leukotrienų receptorių antagonistai, ATC kodas – R03D C03.

Cisteinil-leukotrienai (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) yra stiprūs uždegimo eikozanoidai, išskiriami įvairių ląstelių, taip pat tukliųjų bei eozinofilų. Šie svarbūs proastminiai mediatoriai susijungia su cisteinil-leukotrienų (CysLT) receptoriais, kurie aptinkami žmogaus kvėpavimo takuose ir sukelia kvėpavimo takuose įvairių pokyčių, įskaitant bronchų spazmą, gleivių sekreciją, kraujagyslių pralaidumo padidėjimą ir eozinofilų susikaupimą.

Montelukastas yra veiklus geriamasis junginys. Turėdamas didelį afinitetą ir būdamas selektyvus, jis jungiasi su CysLT₁ receptoriais. Klinikiniuose tyrimuose net tokia maža kaip 5 mg montelukasto dozė slopina bronchų spazmą po LTD₄ inhaliacijos. Išgėrus montelukasto, po 2 valandų pasireiškia bronchų dilatacija. Dėl šio poveikio sustiprėja bronchų dilatacija, sukelta beta adrenoreceptorių agonisto. Gydomas montelukastu slopino ir ankstyvos, ir vėlyvos fazės bronchų spazmą, išprovokuotą antigeno. Vartojant montelukastą, palyginus su placebo, periferiniame kraujyje sumažėjo eozinofilų suaugusiems ir vaikams. Kitame tyrime, vartojant montelukastą, labai sumažėjo eozinofilų kvėpavimo takuose (tiriant skrepliuose). Suaugusiems ir vaikams nuo 2 iki 14 metų vartojant montelukastą, palyginus su placebo, periferiniame kraujyje sumažėjo eozinofilų, kuomet astmos klinikinių simptomų kontrolė pagerėjo.

Tyrimuose su suaugusiaisiais, vartojant 10 mg montelukasto vieną kartą per parą, palyginus su placebo, labai pagerėjo rytinis FEV₁ (10,4% palyginus su 2,7% pokyčiu nuo pradinio lygio), rytinis didžiausias iškvėpimo tėkmės greitis (PEFR) (24,5 l/min palyginus su 3,3 l/min pokyčiu nuo pradinio lygio) ir labai sumažėjo bendras beta receptorių agonistų vartojimas (-26,1% palyginus su -4,6% pokyčiu nuo pradinio lygio). Reikšmingai pagerėjo pacientų pranešamų dienos ir nakties astmos simptomų skalė, palyginus su placebo.

Tyrimai su suaugusiaisiais įrodė, kad montelukastas sustiprina kartu vartojamų inhaliuojamųjų kortikosteroidų klinikinį poveikį (FEV₁ procentinis pokytis nuo pradinio lygio atitinkamai vartojant inhaliuojamąjį beklometazoną ir montelukastą palyginus su beklometazono vartojimu: 5,43 % ir 1,04 %; vartojant beta adrenoreceptorių agonistą: -8,70 % ir 2,64 %). Palyginus su inhaliuojamuoju beklometazonu (200 µg per parą per rezervuarą), vartojant montelukastą, pradinis atsakas buvo greitesnis, nors per 12 savaičių tyrimą vidutinis gydomasis poveikis, gydant beklometazonu, buvo didesnis (FEV₁ procentinis pokytis nuo pradinio lygio atitinkamai vartojant montelukastą palyginus su beklometazono vartojimu: 7,49% ir 13,3%; vartojant beta adrenoreceptorių agonistą: -28,28% ir -43,89%). Tačiau didelei daliai pacientų, gydytų montelukastu, palyginus su gydymu beklometazonu,

klinikinis atsakas buvo panašus (pvz., 50 % pacientų, gydytų beklometazonu, FEV₁ pagerėjo vidutiniškai 11% ir daugiau virš pradinio lygio, kuomet 42% montelukastu gydytų pacientų pasiekė tokį pat atsaką).

12 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo metu vaikams nuo 2 iki 5 metų 4 mg montelukasto, vartojamo vieną kartą per parą, pagerino, palyginus su placebo, astmos kontrolės rodiklius, nepriklausomai nuo kartu skiriamo palaikomojo gydymo (inhaliuojamaisiais ar purškiamais kortikosteroidais ar inhaliuojamuoju ar purškiamu natrio kromoglikatu). 60 % pacientų kitokio palaikomojo gydymo negavo. Palyginus su placebo, montelukastas reikšmingai palengvino dienos (pavyzdžiui, kosulį, dusulį, sunkumą kvėpuoti ir veiklos ribojimą) ir nakties simptomus, taip pat reikšmingai sumažino beta adrenoreceptorių agonistų vartojimą pagal poreikį bei kortikosteroidų vartojimą priepuoliui slopinti. Montelukastą vartojantiems pacientams buvo reikšmingai daugiau dienų be astmos negu gavusiems placebo. Gydomasis poveikis pasireiškė po pirmosios dozės.

12 savaičių trukmės placebo kontroliuojamo tyrimo metu 4 mg vieną kartą per parą montelukasto vaikams nuo 2 iki 5 metų, sergantiems lengvos eigos bronchų astma ir epizodiniais paūmėjimais, reikšmingai ($p \leq 0,001$) sumažino bronchų astmos paūmėjimo epizodų (PE) ankstyvąjį dažnį, palyginti su placebo (atitinkamai 1,60 PE ir 2,34 PE), [PE apibūdinimas: kai ≥ 3 dienas iš eilės pasireiškia dienos simptomai, kuriems gydyti reikia β -agonisto arba kortikosteroidų (geriamųjų arba inhaliuojamųjų) arba paguldymo į ligoninę dėl bronchų astmos]. Procentinis ankstyvojo PE dažnio sumažėjimas buvo 31,9%, 95%PI 16,9; 44,1.

8 savaičių tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 14 metų, vartojant 5 mg vieną kartą per parą montelukasto, palyginus su placebo, reikšmingai pagerėjo kvėpavimo funkcija (FEV₁ – 8,71 % palyginus su 4,16 % pokyčiu nuo pradinio lygio, rytinis PEF – 27,9 l/min. palyginus su 17,8 l/min. pokyčiu nuo pradinio lygio) ir sumažėjo β -agonistų pagal poreikį vartojimas (-11,7 % palyginus su +8,2 % pokyčiu nuo pradinio lygio).

12 savaičių trukmės tyrimo, kuriame dalyvavo sergantys lengva nuolatinės eigos bronchų astma vaikai nuo 6 iki 14 metų, metu lygintas montelukasto ir inhaliuojamojo flutikazono veiksmingumas bronchų astmos kontrolei. Montelukasto poveikis didinant procentinį bronchų astmos dienų, kai nėra skubios pagalbos vaistų poreikio (*rescue-free days* (RFDs)), skaičių (pirminis tyrimo tikslas) nebuvo prastesnis negu flutikazono. Po 12 mėnesių gydymo procentinis bronchų astmos RFDs skaičius vidutiniškai padidėjo nuo 61,6 iki 84,0 montelukasto grupėje ir nuo 60,9 iki 86,7 flutikazono grupėje. Bronchų astmos RFDs procentais mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas tarp grupių buvo statistiškai reikšmingas (-2,8, 95 % PI 4,7; -0,9), tačiau iš anksto nustatytose ribose nebuvo kliniškai žemesnis. Tiek montelukastas, tiek flutikazonas taip pat pagerino bronchų astmos kontrolės antrinius dydžius, įvertintus per 12 mėnesių gydymo laikotarpį:

FEV₁ padidėjo nuo 1,83 l iki 2,09 l montelukasto grupėje ir nuo 1,85 l iki 2,14 l flutikazono grupėje.

FEV₁ mažiausių kvadratų vidurkio skirtumas tarp grupių buvo -0,02 l (95 % PI -0,06; 0,02).

Procentinis iš anksto apskaičiuoto FEV₁ vidutinis padidėjimas nuo pradinio lygio buvo 0,6 % gydymo montelukastu grupėje ir 2,7 % gydymo flutikazonu grupėje. Procentinio iš anksto apskaičiuoto FEV₁ pokyčio nuo pradinio lygio mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas buvo reikšmingas: -2,2 % (95 % PI -3,6; -0,7).

Procentinis beta adrenoreceptorių agonistų vartojimo dienų skaičius sumažėjo nuo 38,0 iki 15,4 montelukasto grupėje ir nuo 28,5 iki 12,8 flutikazono grupėje. Procentinio beta adrenoreceptorių agonistų vartojimo dienų skaičiaus mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas buvo reikšmingas: 2,7 % (95 % PI 0,9; 4,5).

Procentinis pacientų, kuriems pasireiškė bronchų astmos priepuolis (bronchų astmos pablogėjimo laikotarpis, kai reikia gydymo geriamaisiais steroidais, neplanuoto apsilankymo pas gydytoją, skubios pagalbos skyriuje arba hospitalizacijos), skaičius buvo 32,2 montelukasto grupėje ir 25,6 flutikazono grupėje; šansų santykis (95% PI) buvo reikšmingas: lygus 1,38 (1,04; 1,84).

Procentinis pacientų, kuriems tyrimo laikotarpiu prireikė vartoti sisteminių (daugiausia geriamųjų) kortikosteroidų, skaičius buvo 17,8 % montelukasto grupėje ir 10,5 % flutikazono grupėje.

Mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas: 7,3 % (95 % PI 2,9; 11,7).

12 savaičių tyrime, vartojant montelukastą suaugusiesiems, reikšmingai sumažėjo fizinio krūvio sukeltas bronchų spazmas (*exercise-induced bronchoconstriction, EIB*) (didžiausias FEV₁ sumažėjimas, vartojant montelukastą, – 22,33 % palyginus su 32,40 %, vartojant placebo; laikas, per kurį FEV₁ grįžo iki lygio, besiskiriančio ne daugiau kaip 5 % nuo pradinio lygio, – 44,22 min. ir 60,64 min.). Šis poveikis nekito per visą 12 savaičių tyrimo laikotarpį. *EIB* sumažėjimas taip pat pasireiškė trumpalaikiam tyrime, kuriame dalyvavo vaikai nuo 6 iki 14 metų (didžiausias FEV₁ sumažėjimas – 18,27 % ir 26,11 %; laikas, per kurį FEV₁ grįžo iki lygio, besiskiriančio ne daugiau kaip 5 % nuo pradinio lygio, – 17,76 min. ir 27,98 min.). Abiejuose tyrimuose gydomasis poveikis pasireiškė vieną kartą per parą vartojimo laikotarpio pabaigoje.

Aspirinui jautriems pacientams, kurie serga astma, kartu vartojantiems inhaliuojamuosius ir (arba) geriamuosius kortikosteroidus, gydant montelukastu, palyginus su placebo, labai pagerėjo astmos kontrolė (FEV₁ – 8,55 % palyginus su -1,74 % pokyčiu nuo pradinio lygio ir sumažėjo bendras beta adrenoreceptorių agonistų vartojimas: -27,78 % palyginus su 2,09 % pokyčiu nuo pradinio lygio).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija. Išgertas montelukastas greitai absorbuojasi. Suaugusiam pacientui išgėrus 10 mg plėvele dengtą tabletę nevalgius, vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) būna po 3 valandų (T_{max}). Geriamojo vaisto vidutinis biologinis prieinamumas yra 64 %. Įprastinis maistas jam ir C_{max} įtakos neturi. Vaisto saugumas ir veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose 10 mg plėvele dengtos tabletės buvo vartojamos nepriklausomai nuo maitinimosi laiko.

Suaugusiems pacientams, išgėrusiems 5 mg kramtomąją tabletę nevalgius, C_{max} susidaro po 2 valandų. Geriamojo vaisto vidutinis biologinis prieinamumas yra 73 %. Įprastinis maistas jį sumažina iki 63 %.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų, išgėrusiems 4 mg kramtomąją tabletę nevalgius, C_{max} susidaro po 2 valandų. Vidutinė C_{max} yra 66 % didesnė, o vidutinė C_{min} – mažesnė negu suaugusiesiems, vartojantiems 10 mg tabletes.

Pasiskirstymas. Daugiau kaip 99 % montelukasto susijungia su plazmos baltymais. Montelukasto pasiskirstymo tūris, kai susidaro pusiausvyrinė koncentracija, vidutiniškai yra 8-11 litrų. Radioaktyviai žymėto montelukasto tyrimai su žiurkėmis įrodė, kad jo nedaug praeina pro hematoencefalinį barjerą. Be to, praėjus 24 valandoms po vartojimo, radioaktyviai žymėtos medžiagos koncentracija visuose kituose audiniuose buvo labai maža.

Biotransformacija. Montelukastas yra intensyviai metabolizuojamas. Atliekant tyrimus, nei vaikams, nei suaugusiesiems, vartojantiems gydomąsias montelukasto dozes, neaptinkama patvarių metabolitų.

Tyrimai *in vitro*, vartojant žmogaus kepenų mikrosomas, parodė, kad, metabolizuojant montelukastą, dalyvauja citochromai P450 3A4, 2A6 ir 2C9. Tolesnių tyrimų su žmogaus kepenų mikrosomomis *in vitro* duomenimis, gydamosios montelukasto koncentracijos plazmoje neslopina citochromų P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ar 2D6. Metabolitų įtaka montelukasto gydomajam poveikiui yra minimali.

Eliminacija. Sveikų suaugusiųjų montelukasto plazmos klirenso vidurkis yra 45 ml/min. Po išgertos radioaktyviai žymėto montelukasto dozės, 86 % radioaktyviosios medžiagos buvo nustatyta 5 dienas rinktose fekalijose ir < 0,2 % – šlapime. Tai vertinant kartu su biologinio prieinamumo duomenimis, paaiškėja, kad geriamasis montelukastas ir jo metabolitai pašalinami beveik vien tik su tulžimi.

Pacientų apibūdinimas. Vyresniems pacientams, taip pat tiems pacientams, kuriems yra nesunkus ir vidutinio sunkumo kepenų nepakankamumas, dozės specialiai parinkti nereikia. Neatlikta tyrimų su pacientais, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Kadangi montelukastas ir jo metabolitai pašalinami su tulžimi, nebūtina koreguoti dozės pacientams, kuriems yra inkstų nepakankamumas. Nėra klinikinių duomenų apie montelukasto farmakokinetiką pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (*Child-Pugh* rodiklis > 9).

Didelės montelukasto dozės (nuo 20 iki 60 kartų didesnės už rekomenduojamas suaugusiųjų dozes) sumažino teofilino koncentraciją plazmoje. Šio poveikio nestebėta, kuomet buvo vartojama rekomenduojama 10 mg dozė vieną kartą per parą.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksinio poveikio tyrimuose su gyvūnais buvo stebimi laikini minimalūs ALT, gliukozės, fosforo ir trigliceridų koncentracijos serume biocheminiai pokyčiai. Toksinio poveikio gyvūnams požymiai buvo padidėjusi seilių sekrecija, virškinimo trakto simptomai, viduriavimas ir jonų balanso sutrikimas. Šie reiškiniai pasireiškė, kai buvo skiriama dozė, kuri sukėlė daugiau kaip 17 kartų didesnę ekspoziciją negu stebima vartojant klinikines dozes. Nepageidaujami reiškiniai beždžionėms pasitaikė, kai buvo skiriama 150 mg/kg per parą ir didesnės dozės (daugiau kaip 232 kartus didesnė sisteminė ekspozicija negu vartojant klinikines dozes). Tyrimuose su gyvūnais montelukastas neveikė vaisingumo ar dauginimosi, kai sisteminė ekspozicija buvo didesnė už klinikinę daugiau kaip 24 kartus. Nežymiai sumažėjo žiurkiukų kūno svoris vaisingumo tyrime su žiurkėmis, kai buvo skiriama 200 mg/kg per parą dozė (69 kartus daugiau kaip klinikinė sisteminė ekspozicija). Tyrimuose su triušiais dažniau buvo stebimas nepilnas sukaulėjimas, palyginus su kontrolinės grupės gyvūnais, kai sisteminė ekspozicija buvo daugiau kaip 24 kartus didesnė negu stebima vartojant klinikines dozes. Žiurkėms anomalijų nestebėta. Gyvūnams montelukastas praeina placentos barjerą ir išsiskiria su patelių pienu.

Vienkartinės geriamosios montelukasto natrio druskos dozės iki 5 000 mg/kg pelių ir žiurkių (atitinkamai 15 000 mg/m² ir 30 000 mg/m² pelėms ir žiurkėms) mirčių nesukėlė. Tai buvo didžiausia tirta dozė. Ji yra 25 000 kartų didesnė už rekomenduojamą paros dozę suaugusiems (apskaičiuotą, kai suaugęs pacientas sveria 50 kg).

Nustatyta, kad montelukastas nėra fototoksiškas pelėms UVA, UVB ar matomam saulės spindulių spektrui, kai vartojama iki 500 mg/kg per parą dozė (maždaug daugiau kaip 200 kartų, remiantis sistetine ekspozicija).

Montelukastas nebuvo nei mutageniškas tiek *in vitro*, tiek ir *in vivo*, nei tumorogeniškas graužikų rūšims.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Mikrokristalinė celiuliozė
Hiprolozė (E 463)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Kroskarmeliozės natrio druska
Medžiagos, suteikiančios vyšnios skonį
Aspartamas (E 951)
Magnio stearatas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

Išleidžiamas poliamido/PVC/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis.

Pakuotėje yra 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 arba 200 tablečių lizdinėse plokštelėse.

Pakuotėje yra 49, 50 arba 56 tabletės vienadozėse lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[pildyti savo šalies kalba]

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM-mm}

ŽENKLINIMAS

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**SINGULAIR 4 mg granulės – kartono dėžutė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

SINGULAIR 4 mg granulės
Montelukastas
Vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename granulių paketėlyje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Granulės
7 x 1 paketėliai
20 x 1 paketėlių
28 x 1 paketėliai
30 x 1 paketėlių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[pildyti savo šalies kalba]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[pildyti savo šalies kalba]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

SINGULAIR 4 mg granulės

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**SINGULAIR 4 mg granulės – Paketėlis****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

SINGULAIR 4 mg granulės
Montelukastas

2. VARTOJIMO METODAS

Vartoti per burną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 paketėlis

6. KITA

{Rinkodaros teisės turėtojo pavadinimas}
[Pildyti savo šalies kalba]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SINGULAIR 4 mg tabletės – kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SINGULAIR 4 mg kramtomosios tabletės
Montelukastas
Vaikams nuo 2 iki 5 metų

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kramtomosios tabletėje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra aspartamo (E 951). Daugiau informacijos yra pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[pildyti savo šalies kalba]

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

[pildyti savo šalies kalba]

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

SINGULAIR 4 mg

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

SINGULAIR 4 mg tabletės – Lizdinės plokštelės

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

SINGULAIR 4 mg kramtomosios tabletės
Montelukastas

2. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS

[pildyti savo šalies kalba]

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

SINGULAIR 4 mg granulės

Montelukastas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra SINGULAIR ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SINGULAIR
3. Kaip vartoti SINGULAIR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SINGULAIR
6. Kita informacija

1. KAS YRA SINGULAIR IR KAM JIS VARTOJAMAS

SINGULAIR yra leukotrienų receptorių antagonistas, kuris blokuoja medžiagas, vadinamas leukotrienuis. Leukotrienai plaučiuose sukelia kvėpavimo takų susiaurėjimą ir patinimą. Blokuodamas leukotrienus SINGULAIR palengvina bronchų astmos simptomus ir padeda kontroliuoti bronchų astmą.

Gydytojas paskyrė SINGULAIR Jūsų vaiko bronchų astmos gydymui, kad užkirsti kelią bronchų astmos simptomams dieną ir naktį.

- SINGULAIR gydomi 6 mėnesių - 5 metų amžiaus pacientai, kurių ligos požymiai nepakankamai kontroliuojami jau vartojamais vaistais ir kuriems reikalingas papildomas gydymas.
- Taip pat SINGULAIR galima vartoti kaip alternatyvų gydymą inhaliuojamiesiems kortikosteroidams 2-5 metų vaikams, kurie pastaruoju metu bronchų astmos gydymui geriamųjų kortikosteroidų nevartojo ir, kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų.
- SINGULAIR taip pat padeda 2 metų ir vyresniems pacientams užkirsti kelią fizinio krūvio sukiamam kvėpavimo takų susiaurėjimui.

Gydytojas, atsižvelgęs į Jūsų vaiko bronchų astmos simptomus ir sunkumą, nuspręs kaip reikia vartoti SINGULAIR.

Kas yra bronchų astma?

Bronchų astma yra ilgai trunkanti liga.

Bronchų astmai būdinga:

- Apsunkintas kvėpavimas dėl kvėpavimo takų susiaurėjimo. Nuo įvairių aplinkybių priklauso, kiek kvėpavimo takai, daugiau ar mažiau, susiaurėja.
- Jautrus kvėpavimo takai, kurie reaguoja į daugelį veiksnių, kaip antai cigarečių dūmai, žiedadulkės, šaltas oras ar fiziniai pratimai.
- Kvėpavimo takus išklončių audinių patinimas (uždegimas).

Bronchų astmos požymiai yra šie: kosulys, dusulys ir krūtinės spaudimas.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT SINGULAIR

Pasakykite gydytojui Jūsų vaiko buvusias ir esamas visas ligas ir padidėjusį jautrumą.

SINGULAIR Jūsų vaikui vartoti negalima

- jeigu jam (jai) yra alergija (padidėjęs jautrumas) montelukastui arba bet kuriai pagalbinei SINGULAIR medžiagai (žr. 6 skyrių "KITA INFORMACIJA").

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūsų vaikui bronchų astma arba kvėpavimas pablogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- geriamasis SINGULAIR neskirtas ūminiams bronchų astmos priepuoliams gydyti. Jeigu pasireiškia priepuolis, vadovaukitės gydytojo duotais nurodymais Jūsų vaikui. Visada su savimi turėkite Jūsų vaiko inhaliuojamųjų pirmosios pagalbos vaistų nuo bronchų astmos priepuolių;
- labai svarbu, kad Jūsų vaikas vartotų visus gydytojo paskirtus vaistus nuo bronchų astmos. SINGULAIR neturi pakeisti kitų vaistų nuo bronchų astmos, kuriuos gydytojas paskyrė Jūsų vaikui.
- jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistų nuo bronchų astmos, žinokite, kad jam (jai) atsiradus deriniui požymių, tokių kaip, į gripą panašus susirgimas, dilgsėjimas arba tirpimas rankose ar kojose, plaučių požymių pablogėjimas ir (arba) bėrimas, reikia pasitarti su gydytoju.
- jūsų vaikui negalima vartoti acetilsalicilo rūgšties (aspirino) arba priešūždegiminių vaistų (taip pat vadinamų nesteroidiniais priešūždegiminiais vaistais arba NVNU), jeigu jie sukelia bronchų astmos pablogėjimą.

Kitų vaistų vartojimas

Kai kurie vaistai gali paveikti SINGULAIR veikimo mechanizmą arba SINGULAIR gali paveikti kitų Jūsų vaiko vartojamų vaistų veikimą.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja arba neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja toliau išvardytų vaistų, prieš pradėdant vartoti SINGULAIR pasakykite gydytojui:

- fenobarbitalio (vartojamo epilepsijai gydyti);
- fenitoino (vartojamo epilepsijai gydyti);
- rifampicino (vartojamo tuberkuliozei ir kai kurioms kitoms infekcijoms gydyti).

SINGULAIR vartojimas su maistu ir gėrimais

SINGULAIR granules galima vartoti nepriklausomai nuo maitinimosi laiko.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šis poskyris nėra taikomas SINGULAIR 4 mg granulėms, kadangi jos skirtos vartoti vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų. Vis dėlto toliau pateikta informacija yra susijusi su veikliąja medžiaga montelukastu.

Nėštumas

Nėščia ar ketinanti pastoti moteris turėtų pasitarti su savo gydytoju, prieš pradėdama vartoti SINGULAIR. Gydytojas įvertins, ar galite vartoti SINGULAIR šiuo laikotarpiu.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar SINGULAIR patenka į motinos pieną. Jeigu maitinate krūtimi arba ketinate maitinti krūtimi, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdama vartoti SINGULAIR.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis poskyris nėra taikomas SINGULAIR 4 mg granulėms, kadangi jos skirtos vartoti vaikams nuo 6 mėnesių iki 5 metų. Vis dėlto toliau pateikta informacija yra susijusi su veikliąja medžiaga montelukastu.

Nesitikima, kad SINGULAIR paveiktų Jūsų sugebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto kiekvieno žmogaus reakcija į vaistą gali skirtis. Žinomas šalutinis poveikis (pavyzdžiui, galvos svaigimas ir mieguistumas), apie kurį pranešta labai retai, vartojant SINGULAIR, gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

3. KAIP VARTOTI SINGULAIR

- Šio vaisto vaikui turi būti duodama suaugusiojo priežiūroje. Jūsų vaikas SINGULAIR turi vartoti kiekvieną vakarą.
- Vaisto reikia vartoti ir tada, kai Jūsų vaikui nėra simptomų, ir esant ūminiam bronchų astmos priepuoliui.
- Visada pasirūpinkite, kad Jūsų vaikas SINGULAIR vartotų taip, kaip sakė gydytojas. Jeigu abejojate, pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju ar vaistininku.
- Vartoti per burną.

Vaikai nuo 6 mėnesių iki 5 metų

Vieną SINGULAIR 4 mg granulių paketėlį vartoti per burną kiekvieną vakarą.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja SINGULAIR, įsitikinkite, kad jis (ji) nevartoja jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos – motelukasto.

6 mėnesių - 5 metų amžiaus vaikams galima vartoti SINGULAIR 4 mg granulių.

2-5 metų amžiaus vaikams galima vartoti SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių ir 4 g granulių.

SINGULAIR 4 mg granulių forma nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 6 mėnesių vaikams.

Kaip vaikui duoti SINGULAIR granules?

- Paketėlį atidaryti tik prieš pat vartojimą.
 - SINGULAIR granules galima:
 - suberti į burną,
 - ARBA sumaišyti su pilnu šaukštu šalto ar kambario temperatūros švelnaus maisto (pavyzdžiui, obuolių tyrėlės, ledų, morkų ar ryžių) ir suvalgyti.
 - Visas paketėlyje esančias SINGULAIR granules šaukšte sumaišyti su šaltu arba kambario temperatūros švelniu maistu. Svarbu sumaišyti visą dozę.
 - Būtina visą šaukštą granulių ir maisto mišinio vaikui sumaitinti tuoj pat (per 15 minučių). SVARBU: niekada nepalikite su maistu sumaišytų granulių vėlesniam vartojimui.
 - SINGULAIR granulės neskirtos ištirpinti skystyje. Tačiau vaikas, prarijęs SINGULAIR granulę, gali jas užsigerti skysčiu.
- SINGULAIR granules vgalima vartoti nepriklausomai nuo maitinimosi laiko.

Vaikui pavartojus per didelę SINGULAIR dozę

Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją patarimo.

Remiantis dauguma perdozavimo pranešimų, apie šalutinį poveikį nebuvo pranešta. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai, apie kuriuos pranešta perdozavus suaugusiems ir vaikams, buvo pilvo skausmas, mieguistumas, troškulys, galvos skausmas, vėmimas ir padidėjęs aktyvumas.

Pamiršus vaikui pavartoti SINGULAIR

Stenkitės SINGULAIR duoti taip, kaip paskirta. Vis dėlto, jeigu Jūsų vaikas praleido dozę, toliau vartokite pagal įprastą planą vieną paketėlį vieną kartą per parą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Vaikui nustojus vartoti SINGULAIR

SINGULAIR gydo Jūsų vaiko bronchų astmą tik jam (jai) toliau vartojant vaistą. Svarbu, kad Jūsų vaikas SINGULAIR vartotų taip ilgai, kaip paskyrė gydytojas. Tai padės kontroliuoti Jūsų vaiko bronchų astmą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

SINGULAIR, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių SINGULAIR 4 mg granulių tyrimų metu, dažniausiai nustatytas nepageidaujamas poveikis (pasireiškiantis daugiau kaip 1 iš 100 pacientų ir mažiau kaip 1 iš 10 pacientų), kuris manoma susijęs su SINGULAIR, buvo:

- viduriavimas;
- padidėjęs aktyvumas;
- bronchų astma;
- žvynuota arba niežtinti oda;
- bėrimas.

Be to, toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo nustatytas klinikinių SINGULAIR 10 mg plėvele dengtų tablečių, 5 mg arba 4 mg kramtomųjų tablečių tyrimų metu:

- pilvo skausmas;
- galvos skausmas

Dažniausiai jis buvo nestiprus ir pasireiškė dažniau pacientams, vartojusiems SINGULAIR, negu placebo (tablete, neturinčią vaistinės medžiagos).

Be to, vaistui patekus į rinką, pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį:

- alerginės reakcijos, įskaitant bėrimą, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą, kuris gali apsunkinti kvėpavimą ar rijimą, niežulį ir dilgėlinę;
- nuovargis, nerimas, susijaudinimas, įskaitant agresyvų elgesį, dirglumas, drebulys, depresija, savižudiškos mintys ir veiksmai (labai reti atvejai), galvos svaigimas, mieguistumas, haliucinacijos, miego sutrikimai, įskaitant košmarus ir neramų miegą, dilgčiojimas ir (arba) tirpimas, traukuliai;
- negalavimas, sąnarių ir raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, burnos sausmė, pykinimas, vėmimas, virškinimo sutrikimas, viduriavimas, hepatitas;
- padidėjęs polinkis į kraujavimą, kraujosruvas, jautrūs raudoni guzai po oda, dažniausiai blauzdose (žiedinė eritema), palpitacijos;
- patinimas.

Bronchų astma sergantiems pacientams buvo nustatytas derinys požymių, tokių kaip, į gripą panašus susirgimas, dilgčiojimas ir tirpimas rankose ir kojose, plaučių simptomų pablogėjimas ir (arba) bėrimas (*Churg-Strauss* sindromas). Nedelsdami turite pranešti gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia vienas ar daugiau šių simptomų.

Dėl išsamesnės informacijos apie šalutinį poveikį kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI SINGULAIR

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Ant lizdinės plokštelės po "Tinka iki" šešiais skaitmenimis nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmieji du skaitmenys rodo mėnesį, paskutiniai – metus. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
- Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

SINGULAIR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra montelukastas. Viename granulių paketėlyje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.
- Pagalbinės medžiagos yra: manitolis, hiprolozė (E 463) ir magnio stearatas.

SINGULAIR išvaizda ir kiekis pakuotėje

4 mg SINGULAIR granulės yra baltos. Kartono dėžutėje yra 7, 20, 28 arba 30 paketėlių.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas
{pildyti savo šalies kalba}

Dėl informacijos kreiptis į
{pildyti savo šalies kalba}

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta toliau išvardytais pavadinimais EEE šalyse narėse:

Bulgarijoje, Kipre, Estijoje, Suomijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Islandijoje, Airijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Maltoje, Norvegijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovėnijoje, Ispanijoje, Švedijoje, Jungtinėje Karalystėje.

SINGULAIR

Italijoje

MONTEGEN

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

SINGULAIR 4 mg kramtomosios tabletės Montelukastas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra SINGULAIR ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant SINGULAIR
3. Kaip vartoti SINGULAIR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti SINGULAIR
6. Kita informacija

1. KAS YRA SINGULAIR IR KAM JIS VARTOJAMAS

SINGULAIR yra leukotrienų receptorių antagonistas, kuris blokuoja medžiagas, vadinamas leukotrienais. Leukotrienai plaučiuose sukelia kvėpavimo takų susiaurėjimą ir patinimą. Blokuodamas leukotrienus SINGULAIR palengvina bronchų astmos simptomus ir padeda kontroliuoti bronchų astmą.

Gydytojas paskyrė SINGULAIR Jūsų vaiko bronchų astmos gydymui, kad užkirsti kelią bronchų astmos simptomams dieną ir naktį.

- SINGULAIR gydomi 2-5 metų pacientai, kurių ligos požymiai nepakankamai kontroliuojami jau vartojamais vaistais ir kuriems reikalingas papildomas gydymas.
- Taip pat SINGULAIR galima vartoti kaip alternatyvų gydymą inhaliuojamiesiems kortikosteroidams 2-5 metų vaikams, kurie pastaruoju metu bronchų astmos gydymui geriamųjų kortikosteroidų nevartojo ir, kuriems įrodyta, kad jie negali vartoti inhaliuojamųjų kortikosteroidų.
- SINGULAIR taip pat padeda 2 metų ir vyresniems pacientams užkirsti kelią fizinio krūvio sukiamam kvėpavimo takų susiaurėjimui.

Gydytojas, atsižvelgęs į Jūsų vaiko bronchų astmos simptomus ir sunkumą, nuspręs kaip reikia vartoti SINGULAIR.

Kas yra bronchų astma?

Bronchų astma yra ilgai trunkanti liga.

Bronchų astmai būdinga:

- Apsunkintas kvėpavimas dėl kvėpavimo takų susiaurėjimo. Nuo įvairių aplinkybių priklauso, kiek kvėpavimo takai, daugiau ar mažiau, susiaurėja.
- Jautrus kvėpavimo takai, kurie reaguoja į daugelį veiksnių, kaip antai cigarečių dūmai, žiedadulkės, šaltas oras ar fiziniai pratimai.
- Kvėpavimo takus išklončių audinių patinimas (uždegimas).

Bronchų astmos požymiai yra šie: kosulys, dusulys ir krūtinės spaudimas.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT SINGULAIR

Pasakykite gydytojui Jūsų vaiko buvusias ir esamas visas ligas ir padidėjusį jautrumą.

SINGULAIR Jūsų vaikui vartoti negalima

- jeigu jam (jai) yra alergija (padidėjęs jautrumas) montelukastui arba bet kuriai pagalbinei SINGULAIR medžiagai (žr. 6 skyrių "KITA INFORMACIJA").

Specialių atsargumo priemonių reikia

- jeigu Jūsų vaikui bronchų astma arba kvėpavimas pablogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- geriamasis SINGULAIR neskirtas ūminiams bronchų astmos priepuoliams gydyti. Jeigu pasireiškia priepuolis, vadovaukitės gydytojo duotais nurodymais Jūsų vaikui. Visada su savimi turėkite Jūsų vaiko inhaliuojamųjų pirmosios pagalbos vaistų nuo bronchų astmos priepuolių;
- labai svarbu, kad Jūsų vaikas vartotų visus gydytojo paskirtus vaistus nuo bronchų astmos. SINGULAIR neturi pakeisti kitų vaistų nuo bronchų astmos, kuriuos gydytojas paskyrė Jūsų vaikui.
- jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistų nuo bronchų astmos, žinokite, kad jam (jai) atsiradus deriniui požymių, tokių kaip, į gripą panašus susirgimas, dilgsėjimas arba tirpimas rankose ar kojose, plaučių požymių pablogėjimas ir (arba) bėrimas, reikia pasitarti su gydytoju.
- jūsų vaikui negalima vartoti acetilsalicilo rūgšties (aspirino) arba priešūždegiminių vaistų (taip pat vadinamų nesteroidiniais priešūždegiminiais vaistais arba NVNU), jeigu jie sukelia bronchų astmos pablogėjimą.

Kitų vaistų vartojimas

Kai kurie vaistai gali paveikti SINGULAIR veikimo mechanizmą arba SINGULAIR gali paveikti kitų Jūsų vaiko vartojamų vaistų veikimą.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja arba neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja toliau išvardytų vaistų, prieš pradėdant vartoti SINGULAIR pasakykite gydytojui:

- fenobarbitalio (vartojamo epilepsijai gydyti);
- fenitoino (vartojamo epilepsijai gydyti);
- rifampicino (vartojamo tuberkuliozei ir kai kurioms kitoms infekcijoms gydyti).

SINGULAIR vartojimas su maistu ir gėrimais

SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių negalima vartoti valgio metu. Jas reikėtų vartoti mažiausiai 1 val. prieš valgį arba 2 val. po jo.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Šis poskyris nėra taikomas SINGULAIR 4 mg kramtomosioms tabletėms, kadangi jos skirtos vartoti vaikams nuo 2 iki 5 metų. Vis dėlto toliau pateikta informacija yra susijusi su veikliąja medžiaga motelukastu.

Nėštumas

Nėščia ar ketinanti pastoti moteris turėtų pasitarti su savo gydytoju, prieš pradėdama vartoti SINGULAIR. Gydytojas įvertins, ar galite vartoti SINGULAIR šiuo laikotarpiu.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar SINGULAIR patenka į motinos pieną. Jeigu maitinate krūtimi arba ketinate maitinti krūtimi, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdama vartoti SINGULAIR.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis poskyris nėra taikomas SINGULAIR 4 mg kramtomosioms tabletėms, kadangi jos skirtos vartoti vaikams nuo 2 iki 5 metų. Vis dėlto toliau pateikta informacija yra susijusi su veikliąja medžiaga montelukastu.

Nesitikima, kad SINGULAIR paveiktų Jūsų sugebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vis dėlto kiekvieno žmogaus reakcija į vaistą gali skirtis. Žinomas šalutinis poveikis (pavyzdžiui, galvos svaigimas ir mieguistumas), apie kurį pranešta labai retai, vartojant SINGULAIR, gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus.

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines SINGULAIR medžiagas

SINGULAIR kramtomosiose tabletėse yra aspartamo – fenilalanino šaltinio. Jeigu Jūsų vaikas serga fenilketonurija (retu paveldimu medžiagų apykaitos sutrikimu), turėkite omenyje, kad kiekvienoje 4 mg kramtomosios tabletės yra fenilalanino (0,674 mg fenilalanino vienoje 4 mg kramtomosios tabletės).

3. KAIP VARTOTI SINGULAIR

- Šio vaisto vaikui turi būti duodama suaugusiojo priežiūroje. Vaikams, kuriems yra problemų dėl kramtomosios tabletės vartojimo, galima skirti geriamosios granulės forma.
- Jūsų vaikas turi vartoti tik vieną SINGULAIR tabletę vieną kartą per parą, taip, kaip paskyrė gydytojas.
- Vaisto reikia vartoti ir tada, kai Jūsų vaikui nėra simptomų, ir esant ūminiam bronchų astmos priepuoliui.
- Visada pasirūpinkite, kad Jūsų vaikas SINGULAIR vartotų taip, kaip sakė gydytojas. Jeigu abejojate, pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju ar vaistininku.
- Vartoti per burną.

Vaikai nuo 2 iki 5 metų

Vieną 4 mg kramtomąją tabletę vartoti vakare. SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių negalima vartoti valgio metu. Jas reikėtų vartoti mažiausiai 1 val. prieš valgį arba 2 val. po jo.

Jeigu Jūsų vaikas vartoja SINGULAIR, įsitikinkite, kad jis (ji) nevartoja jokių kitų vaistų, kurių sudėtyje yra tos pačios veikliosios medžiagos – montelukasto.

Vaikams nuo 2 iki 5 metų galima vartoti SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių ir 4 g granulių. Vaikams nuo 6 iki 14 metų galima vartoti SINGULAIR 5 mg kramtomųjų tablečių. SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių nerekomenduojama vartoti jaunesniems kaip 2 metų vaikams.

Vaikui pavartojus per didelę SINGULAIR dozę

Nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją patarimo.

Remiantis dauguma perdozavimo pranešimų, apie šalutinį poveikį nebuvo pranešta. Dažniausiai pasireiškiantys simptomai, apie kuriuos pranešta perdozavus suaugusiems ir vaikams, buvo pilvo skausmas, mieguistumas, troškulys, galvos skausmas, vėmimas ir padidėjęs aktyvumas.

Pamiršus vaikui pavartoti SINGULAIR

Stenkitės SINGULAIR duoti taip, kaip paskirta. Vis dėlto, jeigu Jūsų vaikas praleido dozę, toliau vartokite pagal įprastą planą vieną tabletę vieną kartą per parą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Vaikui nustojus vartoti SINGULAIR

SINGULAIR gydo Jūsų vaiko bronchų astmą tik jam (jai) toliau vartojant vaistą.

Svarbu, kad Jūsų vaikas SINGULAIR vartotų taip ilgai, kaip paskyrė gydytojas. Tai padės kontroliuoti Jūsų vaiko bronchų astmą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

SINGULAIR, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Klinikinių SINGULAIR 4 mg kramtomųjų tablečių tyrimų metu, dažniausiai nustatytas nepageidaujamas poveikis (pasireiškiantis daugiau kaip 1 iš 100 pacientų ir mažiau kaip 1 iš 10 pacientų), kuris manoma susijęs su SINGULAIR, buvo:

- pilvo skausmas;
- troškulys.

Be to, toliau išvardytas šalutinis poveikis buvo nustatytas klinikinių SINGULAIR 10 mg plėvele dengtų tablečių ir 5 mg kramtomųjų tablečių tyrimų metu:

- galvos skausmas.

Dažniausiai jis buvo nestiprus ir pasireiškė dažniau pacientams, vartojusiems SINGULAIR, negu placebo (tablete, neturinčią vaistinės medžiagos).

Be to, vaistui patekus į rinką, pranešta apie toliau išvardytą šalutinį poveikį:

- alerginės reakcijos, įskaitant bėrimą, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimą, kuris gali apsunkinti kvėpavimą ar rijimą, niežulį ir dilgėlinę;
- nuovargis, nerimas, susijaudinimas, įskaitant agresyvų elgesį, dirglumas, drebulys, depresija, savižudiškos mintys ir veiksmai (labai reti atvejai), galvos svaigimas, mieguistumas, haliucinacijos, miego sutrikimai, įskaitant košmarus ir neramų miegą, dilgčiojimas ir (arba) tirpimas, traukuliai;
- negalavimas, sąnarių ir raumenų skausmas, raumenų mėšlungis, burnos sausmė, pykinimas, vėmimas, virškinimo sutrikimas, viduriavimas, hepatitas;
- padidėjęs polinkis į kraujavimą, kraujosruvos, jautrūs raudoni guzai po oda, dažniausiai blauzdose (žiedinė eritema), palpitacijos;
- patinimas.

Bronchų astma sergantiems pacientams buvo nustatytas derinys požymių, tokių kaip, į gripą panašus susirgimas, dilgčiojimas ir tirpimas rankose ir kojose, plaučių simptomų pablogėjimas ir (arba) bėrimas (*Churg-Strauss* sindromas). Nedelsdami turite pranešti gydytojui, jeigu vaikui pasireiškia vienas ar daugiau šių simptomų.

Dėl išsamesnės informacijos apie šalutinį poveikį kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI SINGULAIR

- Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

- Ant lizdinės plokštelės po "Tinka iki" šešiais skaitmenimis nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Pirmieji du skaitmenys rodo mėnesį, paskutiniai – metus. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.
- Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

SINGULAIR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra montelukastas. Vienoje tabletėje yra montelukasto natrio druskos, kurios kiekis atitinka 4 mg montelukasto.
- Pagalbinės medžiagos yra:
manitolis, mikrokristalinė celiuliozė, hiprolozė (E 463), raudonasis geležies oksidas (E 172), kroskarmeliozės natrio druska, medžiagos, suteikiančios vyšnios skonį, aspartamas (E951) ir magnio stearatas.

SINGULAIR išvaizda ir kiekis pakuotėje

4 mg SINGULAIR kramtomosios tabletės yra rausvos, ovalios, iš abiejų pusių išgaubtos formos, L7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 arba 200 tablečių

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas
{pildyti savo šalies kalba}

Dėl informacijos kreiptis į
{pildyti savo šalies kalba}

Šio vaistinio preparato rinkodaros teisė suteikta toliau išvardytais pavadinimais EEE šalyse narėse:

Austrijoje, Belgijoje, Bulgarijoje, Kipre, Čekijos Respublikoje, Danijoje, Estijoje, Suomijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Vengrijoje, Islandijoje, Italijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Liuksemburge, Maltoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Portugalijoje, Rumunijoje, Slovėnijoje, Slovakijos Respublikoje, Ispanijoje, Švedijoje, Jungtinėje Karalystėje.

SINGULAIR

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.