

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMA(S), STIPRUMS(-I),
LIETOŠANAS VEIDS(-I), PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS(-I) UN REĢISTRĀCIJAS
APLIECĪBAS(-U) ĪPAŠNIEKS(-I) DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Austrija	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Vīne Austrija	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Beļģija	Merck Sherp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brisele Beļģija	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Bulgārija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofija Bulgārija	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Bulgārija	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofija Bulgārija	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Kipra	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	SINGULAIR	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Kipra	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Čehija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Dānija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallina Igaunija	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Igaunija	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallina Igaunija	Singulair 4mg	4mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Somija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Vācija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Vācija	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Vācija	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Grieķija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grieķija	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Grieķija	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grieķija	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Ungārija	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapešta, Alkotás u. 50., Ungārija	Singulair	4mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Īslande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Īslande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Īrija	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordšīra EN119BU, Lielbritānija	Singulair Paediatric	4mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Īrija	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordšīra EN119BU Lielbritānija	Singulair Paediatric	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Itālija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Itālija	SINGULAIR	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Itālija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itālija	MONTEGEN	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Itālija	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Itālija	SINGULAIR	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Itālija	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Itālija	MONTEGEN	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Rīga Latvija	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Latvija	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Rīga Latvija	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Lietuva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Viļņa Lietuva	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Lietuva	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Viļņa Lietuva	SINGULAIR	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Luksemburga	Merck Sherp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brisele Beļģija	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Luksemburga	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brisele Beļģija	SINGULAIR	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordšīra, EN11 9BU Lielbritānija	Singulair Paediatric 4mg Granulas	4mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordšīra, EN11 9BU Lielbritānija	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Nīderlande	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair Kleuter	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Norvēģija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Polija	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Varšava Polija	SINGULAIR 4	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Portugāle	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugāle	Singulair Infantil	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Rumānija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukareste Rumānija	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Rumānija	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukareste Rumānija	SINGULAIR 4 mg, comprimete masticabile	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Slovēnija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Slovēnija	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovēnija	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Slovākija	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Hārlema Nīderlande	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>(Piešķirtais) nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>	<u>Saturs (koncentrācija)</u>
Spānija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madride Spānija	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Spānija	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madride Spānija	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Zviedrija	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Hārlema Nīderlande	Singulair	4 mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordšīra EN11 9BU, the Lielbritānija	Singulair Paediatric 4mg Granulas	4mg	Granulas	Iekšķīgai lietošanai	
Lielbritānija	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordšīra EN11 9BU, the Lielbritānija	Singulair Paediatric 4mg Košļājamās tabletes	4mg	Košļājamās tabletes	Iekšķīgai lietošanai	4 mg

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, ETIĶEŠU UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

SINGULAIR UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (SKATĪT I PIELIKUMU)

Šīs izskatīšanas procedūras mērķis bija saskaņot informāciju par *Singulair* 4 mg košļājamu tablešu un 4 mg iekšķīgi lietojamu granulu veidā, kura indikācijas bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem un no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem jau ir apstiprinātas savstarpējās atzīšanas procedūrās, Somijai pildot atsaucē dalībvalsts pienākumus. Tajā pat laikā reģistrācijas apliecības īpašnieka (RAĪ) atjauninātais 3. modulis šīs izskatīšanas procedūras laikā tika atjaunināts CTD formātā.

Singulair zāļu aktīvā viela ir montelukasta nātrijs (*montelukast sodium*). Tas ir leikotriēna-1 receptora antagonists. Montelukasta nātriju lieto *add-on* jeb papildinošā ārstniecības metodē (līdztekus inhalējamiem steroīdiem), kā arī fiziskās slodzes izraisītas bronhokonstrikcijas novēršanai.

Kopš 2000. un 2002. gada ir pieejami preparāti lietošanai pediatrijā, t.i., attiecīgi 4 mg košļājamās tabletes un 4 mg iekšķīgi lietojamās granulas. Izņēmuma gadījumos kopš 2002. gada savstarpējās atzīšanas procedūrā indikācijās tika iekļauta arī zāļu 4 mg pediatrijas preparātu monoterapija vieglas formas astmas ārstēšanā, piemēram, kad nevar lietot inhalējamās kortikosteroīdus.

Singulair 4 mg košļājamās tabletes kopš to apstiprināšanas savstarpējās atzīšanas procedūrā 2000. gadā var iegādāties visās tagadējās ES dalībvalstīs (kā arī Islandē un Norvēģijā), izņemot Franciju. *Singulair* 4 mg iekšķīgi lietojamās granulas savstarpējās atzīšanas procedūrā 2002. gadā tika apstiprinātas 16 dalībvalstīs (izņemot Austriju, Beļģiju, Čehiju, Dāniju, Franciju, Ungāriju, Nīderlandi, Poliju un Slovākiju). Reģistrācijas apliecība šim preparātam ir izsniegta arī Islandē un Norvēģijā.

Kvalitāte

RAĪ *Singulair* 4 mg granulu un 4 mg košļājamu tablešu veidā saskaņoja modulus 3 CDT formātā. Turklāt RAĪ iesniedza pieteikumu saskaņot zāļu apraksta ķīmiski farmaceitiskās sadaļas ar Poliju.

Zāļu apraksta saskaņošana

RAĪ izraudzījās sadaļas, kuras ietvēra lielākās novirzes un kuras bija jāsaskaņo, izmantojot izskatīšanas procedūru. Visas pārējās zāļu apraksta sadaļas tiks saskaņotas, kā paredzēts savstarpējās atzīšanas procedūrā.

Saskaņošanai tika iesniegtas šādas zāļu apraksta sadaļas: 4.1. Terapeitiskās indikācijas, 4.2. Posoloģija un lietošanas paņēmieni, 4.3 Kontrindikācijas, 4.4. Īpaši brīdinājumi un informācija par lietošanu, 4.8. Nevēlamas blakusiedarbības un 6.5. Glabāšanas laiks.

RAĪ piedāvātais zāļu aprakstu savstarpējās atzīšanas procedūrā jau apstiprinājušas „vecās” dalībvalstis, kā arī Kipra un Islande. Šajā zāļu aprakstā iekļautās indikācijas ir vienas no ierobežojošākām ES dalībvalstīs apstiprinātajām indikācijām.

Turklāt jaunākā varianta procedūra tika pabeigta 2007.gada 10. septembrī, un šajā datumā apstiprinātais zāļu apraksts atbilst aprakstam, ko šajā izskatīšanas procedūrā piedāvā RAĪ.

Klīniskā iedarbība: *Add-on* lietošana

Singulair tiek indicētas astmas ārstēšanā kā *add-on* jeb papildinoša terapija pacientiem ar hronisku astmu vieglā formā un kuriem tikai inhalējamo kortikosteroīdu terapija vai „pēc vajadzības” lietotie neilgas iedarbības β -agonisti nenodrošina pietiekošu astmas klīnisko kontroli, kā arī pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem.

Iesniedzējs/RAĪ iesniedza pamatojošu dokumentāciju šādai preparāta 4 mg iekšķīgi lietojamu granulu formas indicēšanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem, pamatojoties uz

farmakokinētiskajiem datiem PN 136/138, apliecinotiem datiem par nekaitīgumu PN 176, kā arī uz šo vecuma grupu ekstrapolētajiem datiem, kas iegūti, pētot iedarbību uz vecākas grupas bērniem (2-5 gadi, 6-14 gadi) atbilstoši Starptautiskās konferences par saskaņošanu *ICH E11* vadlīnijām. Tika sniegti divu klīnisku pētījumu ziņojumi par zāļu iedarbību gan par 4 mg iekšķīgi lietojamo granulu, gan košļājamo tablešu preparātu (P176 un P072-02; dubultklā, izvēles, ar fiktīvo ārstēšanu kontrolētā, paralēlo grupu metode). Montelukasta lietošana uzrādīja labākus rezultātus iedarbībā pret astmu salīdzinājumā ar placebo jeb fiktīvo ārstēšanu. Montelukasta iedarbība uz astmu bija neliela, tomēr, ņemot vērā visu rādītāju spektru, - stabila, kā arī bija atbilstoši rezultātiem, kas iegūti pētījumos ar pieaugušiem un gados vecākiem bērniem.

Iesniedzējs/RAĪ atsaucās arī uz sākotnējo iesniegumu attiecībā uz 10 mg apvalkotajām tabletēm un 5 mg košļājamām tabletēm, kurā ietverti divu klīnisku placebo kontroles metodes pētījumu rezultāti, kuros tika iesaistīti vairāk nekā 1600 pieauguši pacienti ar astmu vieglā vai vidējā formā. Montelukasta lietošana (10 mg dienā pirms gulētiešanas) uzrādīja elpošanas darbības uzlabošanu, samazināja astmas simptomus un beta-agonista lietošanu, kā arī uzlaboja dzīves kvalitāti salīdzinājumā ar placebo līdzekļa lietošanu. Trīs aktīvās kontroles metodes pētījumos, iesaistot turpat 1600 pieaugušu vieglas vai vidējas formas astmas pacientu, montelukasta iedarbība (10 mg dienā) uzrādīja labākus rezultātus par tiem, kas iegūti ar placebo, tomēr tie nebija tik labi kā beklometazona dipropionāta inhalācijas terapijas rādītāji (400 µg/dienā).

Iesniedzējs/RAĪ atsaucās arī uz sākotnējo iesniegumu attiecībā uz 5 mg košļājamām tabletēm, kurā ietverti pētījuma rezultāti, pētījumos iesaistot 336 pacientus vecumā no 6 līdz 14 gadiem. Montelukasta lietošana (5 mg dienā) uzrādīja lielāku iedarbību uz astmu salīdzinājumā ar placebo līdzekļa lietošanu. Tomēr nebija pieejami pētījumu dati, lai salīdzinātu montelukasta lietošanu ar pediatrijas pacientu aktīvās ārstēšanas rezultātiem.

Tā kā iedarbības dati attiecībā uz bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem netiek uzskatīti par ļoti pārliecinošiem, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) iesniedzējam/RAĪ 4.2. sadaļā pieprasīja sīkāk norādīt, kā uzraugāma un novērtējama ārstniecības ietekme. Medikamenta *Singulair* 4 mg iekšķīgi lietojamo granulu veida apraksta 4.2. sadaļa tika pieņemta šādā galīgā redakcijā:

Klīniskajos pētījumos ar hroniskas astmas pacientiem, kas ir bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem, iegūtie dati ir ierobežoti. Lietojot montelukastu, pacientu stāvoklis jānovērtē ik pēc 2 līdz 4 nedēļām.

Attiecīgi tika pārskatīta *Singulair* 4 mg iekšķīgi lietojamo granulu veida apraksta kopsavilkuma 4.4. sadaļa, kurā tika iekļauts šāds teksts:

Hroniskas astmas diagnozi maziem bērniem (vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem) var uzstādīt pediatrs vai pulmonologs.

Pēc rūpīgas apsvēršanas *CHMP* nolēma, ka klīniskie dati *add-on* jeb papildinošai terapijai bērniem mazā vecumā ir pietiekoši, lai tos apstiprinātu, ņemot vērā faktu, ka šis preparāts ir apstiprināts lietošanai bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem aptuveni 52 valstīs, ieskaitot 17 no 27 Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīm (pirmoreiz apstiprināts 2002. gadā), kā arī Islandē un Norvēģijā. Balsojumā pēc iesniedzēja/RAĪ mutiska skaidrojuma *CHMP* vairākums (ar 26+2 balsīm „par” un 3 „pret”) atbalstīja iesniedzēja/RAĪ piedāvāto indikāciju, ieskaitot ļoti jaunu pacientu (no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem) ārstēšanu pēc hroniskas astmas diagnozes uzstādīšanas.

Tādēļ *CHM* pieņēma šādu piedāvāto indikāciju attiecībā uz 4 mg košļājamām tabletēm:

SINGULAIR tiek indicētas astmas ārstēšanā kā add-on jeb papildinoša terapija pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglas līdz vidējas formas hronisku astmu un kuriem tikai inhalējamo

kortikosteroīdu terapija vai „pēc vajadzības” lietotie neilgas iedarbības β -agonisti nenodrošina pietiekošu astmas klīnisko kontroli”.

CHM pieņēma šādu piedāvāto indikāciju attiecībā uz 4 mg iekšķīgi lietojamām granulām:

SINGULAIR tiek indicētas astmas ārstēšanā kā add-on jeb papildinoša terapija pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vieglas līdz vidējas formas hronisku astmu un kuriem tikai inhalējamo kortikosteroīdu terapija vai „pēc vajadzības” lietotie neilgas iedarbības β -agonisti nenodrošina pietiekošu astmas klīnisko kontroli”.

Klīniskā iedarbība: Astmas monoterapija

Singulair var tikt indicētas kā alternatīva ārstēšanas metode nelielās devās inhalējamo kortikosteroīdu terapijai pacientiem (4 mg iekšķīgi lietojamās granulas, košļājamās tabletes: vecumā no 2 līdz 5 gadiem) ar vieglas formas hronisku astmu un kuriem sen nav konstatētas spēcīgas astmas lēkmes, kad vajadzīga orāla kortikosteroīdu lietošana, vai kuri nepanes inhalējamus kortikosteroīdus.

Tika sniegti dati par diviem ilgtermiņa pētījumiem monoterapijas indikācijas atbalstam. Abi pētījumi bija veikti ar dubultaklo, izvēles, paralēlo grupu metodi. Pētījumā P910 (ārstēšanas ilgums 52 nedēļas) tika iesaistīti pacienti vecumā no 6 līdz 14 gadiem, pētījumā P907 - no 2 līdz 6 gadiem. Pētījuma P910 rezultāti liecināja, ka ar montelukasta lietošanu bērnu ārstēšanā vieglas hroniskas astmas gadījumā var iegūt tikpat labu ieguvuma-riska attiecību kā ar inhalējamo flutikazonu. Montelukasta iedarbība nav tik liela kā flutikazonam, bet atšķirība ir neliela un klīniski nenozīmīga, turklāt tā tiek kompensēta ar piemērotāku terapijas veidu, pateicoties montelukasta iekšķīgajai lietošanai vienreiz dienā salīdzinājumā ar flutikazonu inhalāciju divreiz dienā. Montelukasta priekšrocība ir tā, kā augšanu tas neietekmē. P907 iedarbības rezultāti bija labāki par *placebo* iedarbību.

Tā kā trūkst datu par iedarbību attiecībā uz bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, CHMP apspriedās ar Pediatrijas komiteju (PDCO) par datu ekstrapolāciju no pētījumiem, kas veikti ar vecākiem pediatrijas pacientiem, lai novērtētu montelukasta nekaitīgumu/iedarbīgumu ļoti jauniem pacientiem. PDCO, pamatojoties uz lēmumu par GINA pediatrijas rokasgrāmatu 2006 un ekspertu intervenci, secināja, ka klīnisko datu trūkuma dēļ attiecībā uz astmas pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem, nevar farmakokinētiskos datus par 2 līdz 5 gadus veciem ar astmu diagnosticētiem pacientiem ekstrapolēt uz pacientiem vecuma grupā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem, kuriem ir tie paši simptomi. Sēkšana, kas novērojama maza vecuma grupas pacientiem, var būt pazīme vairākām diagnozēm (vīrusu infekcija, RSV bronholīts, vai klasiskas astmas pirmie simptomi). Tādēļ PDCO ieteica turpināt pētījumus, lai precīzi noteiktu to pacientu loku, kam indicējams montelukasta nātrijs vieglas hroniskas astmas gadījumā.

Taču iesniedzējs/RAĪ vēlas vienīgi saglabāt indikāciju montelukasta lietošanai kā monoterapijai vieglas formas hroniskas astmas gadījumā bērniem no 2 līdz 5 gadiem. Tādēļ CHM pieņēma šādu piedāvāto indikāciju attiecībā uz 4 mg košļājamām tabletēm un 4 mg orāli lietojamām granulām:

„SINGULAIR var tikt indicētas kā alternatīva ārstēšanas metode nelielās devās inhalējamo kortikosteroīdu terapijai pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglas formas hronisku astmu un kuriem sen nav konstatētas spēcīgas astmas lēkmes, kad vajadzīga orāla kortikosteroīdu lietošana, vai kuri nepanes inhalējamus kortikosteroīdus”.

Klīniskā iedarbība: Fiziskās slodzes izraisīta astma

Singulair indicē arī astmas profilaksei gadījumos, kad bronhokonstrikciju galvenokārt izraisa fiziskā slodze.

Pētījumos ar dubultaklo izvēles metodi tika atklāts, ka montelukasts ir iedarbīgs fiziskās slodzes izraisītas astmas gadījumos pieaugušiem pacientiem. Iedarbība tika novērota 12 nedēļu ilgā terapijā.

Iedarbība nebija atkarīga no dzimuma vai rases atšķirībām. Arī nelielā 27 pacientus iekļaujošā pētījumā tika atklāts, ka montelukasts aizsargā pediatrijas pacientus pret fiziskās slodzes izraisītu bronhokonstrikciju. Šī indikācija attiecībā uz jauniem pediatrijas pacientiem lielā mērā pamatojas uz šiem datiem, ņemot vērā montelukasta farmakokinētiku (ātru absorbciju) un datus par ātru iedarbības izpausmi pieaugušo pacientu gadījumā.

Tā kā astmas izraisītās darbības ierobežojumus bērniem ļoti mazā vecumā (jaunākiem par 2 gadiem) ir grūti novērtēt, iesniedzējs/RAĪ pārskatīja indikāciju un attiecināja to tikai uz bērniem, sākot no 2 gadiem un vecākiem. Tādēļ pārskatītās indikācijas attiecībā uz 4 mg košļājamām tabletēm un 4 mg orāli lietojamām granulām galīgais teksts ir šāds:

„SINGULAIR indicē arī astmas profilaksei pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem gadījumos, kad bronhokonstrikciju galvenokārt izraisa fiziskā slodze”.

CHMP iesniedzējam/RAĪ 4.2. sadaļā papildus pieprasīja sīkāk norādīt, kā ir uzraugāma un novērtējama ārstniecības ietekme. Zāļu 4 mg košļājamo tablešu un 4 mg iekšķīgi lietojamo granulū veidu apraksta 4.2. sadaļa tika pieņemta šādā redakcijā:

„SINGULAIR lieto kā astmas profilakses līdzekli pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem gadījumos, kad bronhokonstrikciju galvenokārt izraisa fiziskā slodze”.

„Pacientiem no 2 līdz 5 gadiem fiziskās slodzes izraisīta bronhokonstrikcija var būt arī hroniskas astmas izpausme, kur vajadzīga ārstēšana ar inhalējamiem kortikosteroīdiem. Pacientu stāvoklis jānovērtē ik pēc 2 līdz 4 nedēļu ilgas montelukasta lietošanas. Ja nav panākta apmierinoša iedarbība, jāapsver papildu vai cita terapija”.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA, ETIĶEŠU UN LIETOŠANAS PAMĀCĪBAS IZMAIŅĀM

Tā kā

- šīs izskatīšanas procedūras mērķis bija saskaņot zāļu aprakstu, etiķetes, lietošanas paācību un 3. moduli,

- RAĪ piedāvātā produktu apraksts, etiķetes, lietošanas pamācība un 3. modulis ir pamatoti ar iesniegtajiem dokumentiem un zinātnisko apspriešanos komitejā,

- CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecība ir saskaņojama *Singulair* 4 mg granulū (iepriekš zināmas kā orāli lietojamās granulās) veidam attiecībā uz šādām indikācijām:

- *SINGULAIR* tiek indicētas astmas ārstēšanā kā *add-on* jeb papildinoša terapija pacientiem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ar vieglas līdz vidējas formas hronisku astmu un kuriem tikai inhalējamo kortikosteroīdu terapija vai „pēc vajadzības” lietotie neilgas iedarbības β -agonisti nenodrošina pietiekošu astmas klīnisko kontroli”.
- *SINGULAIR* var tikt indicētas kā alternatīva ārstēšanas metode nelielās devās inhalējamu kortikosteroīdu terapijai pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglas formas hronisku astmu un kuriem sen nav konstatētas spēcīgas astmas lēkmes, kad vajadzīga orāla kortikosteroīdu lietošana, vai kuri nepanes inhalējamās kortikosteroīdus (skatīt 4.2. sadaļu).
- *SINGULAIR* var tikt indicētas arī astmas profilaksei pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem gadījumos, kad bronhokonstrikciju galvenokārt izraisa fiziskā slodze

- CHMP secināja, ka reģistrācijas apliecība ir saskaņojama *Singulair* 4 mg košļājamu tablešu veidam attiecībā uz šādām indikācijām:

- *SINGULAIR* tiek indicētas astmas ārstēšanā kā *add-on* jeb papildinoša terapija pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglas līdz vidējas formas hronisku astmu un kuriem tikai inhalējamo kortikosteroīdu terapija vai „pēc vajadzības” lietotie neilgas iedarbības β -agonisti nenodrošina pietiekošu astmas klīnisko kontroli.
- *SINGULAIR* var tikt indicētas kā alternatīva ārstēšanas metode nelielās devās inhalējamo kortikosteroīdu terapijai pacientiem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglas formas hronisku astmu un kuriem sen nav konstatētas spēcīgas astmas lēkmes, kad vajadzīga orāla kortikosteroīdu lietošana, vai kuri nepanes inhalējamus kortikosteroīdus (skatīt 4.2. sadaļu).
- *SINGULAIR* var tikt indicētas arī astmas profilaksei pacientiem vecumā no 2 gadiem un vecākiem gadījumos, kad bronhokonstrikciju galvenokārt izraisa fiziskā slodze.

CHMP ir ieteikusi ieviest izmaiņas *Singulair* un radniecīgo nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) reģistrācijas apliecībās, kuru zāļu apraksts, etiķetes un lietošanas pamācības ir izklāstīti III pielikumā.

PIELIKUMS III

**ZĀĻU APRAKSTS,
MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SINGULAIR 4 mg granulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena paciņa satur montelukasta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta (*Montelukastum*). Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas

Baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

SINGULAIR indicēts astmas ārstēšanai kā papildterapija 6 mēnešus līdz 5 gadus veciem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu persistējošu astmu, kuru nevar pienācīgi kontrolēt ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, un pacientiem, kuriem „vajadzības gadījumā” izmantojamie īslaicīgas darbības β-agonisti nenodrošina atbilstošu astmas klīnisko kontroli.

SINGULAIR var būt arī alternatīva terapijas izvēle mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem 2 līdz 5 gadus veciem pacientiem ar vieglu persistējošu astmu, kuriem nesenā slimības vēsturē nav bijušas tādas astmas lēkmes, kad nepieciešams lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalēmajos kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.2).

SINGULAIR arī indicēts astmas profilaksei, sākot no 2 gadu vecuma, kad dominējošais elements ir fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šīs zāles bērniem jālieto vecāku uzraudzībā. Bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem deva ir viena 4 mg granulu paciņa vienu reizi dienā, kas jālieto vakarā. Klīnisko pētījumu dati par efektivitāti bērniem ar persistējošu astmu vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem ir ierobežoti. Pēc 2 līdz 4 nedēļām pacienti jānovērtē, lai noteiktu ārstēšanas ar montelukastu efektivitāti. Ja nav sasniegts pietiekams rezultāts, terapija jāpārtrauc. SINGULAIR 4 mg granulu forma nav ieteicama bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem.

Singulair granulu lietošana:

SINGULAIR granulas bērnam var dot vai nu tieši mutē, vai arī uzkaisot tējkarotei auksta vai istabas temperatūras mīksta ēdiena (piemēram, ābolu biezenim, saldējumam, burkāniem un rīsiem). Paciņa jāatver tieši pirms lietošanas. Pēc tās atvēršanas tūlīt (15 minūšu laikā) jādod bērnam pilna SINGULAIR granulu deva. Ja SINGULAIR granulas ir sajauktas ar ēdienu, tās nedrīkst uzglabāt vēlākam laikam. SINGULAIR granulas nav paredzētas šķīdināšanai. Taču tūlīt pēc zāļu lietošanas var uzdzert virsū šķidrumu. SINGULAIR granulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Vispārējie ieteikumi: SINGULAIR astmas rādītāju kontroles terapeitiskais efekts parādās vienas dienas laikā. Pacients jāinformē par nepieciešamību turpināt lietot SINGULAIR arī tad, ja astma tiek kontrolēta, kā arī astmas paasinājumu laikā.

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar nieru mazspēju vai vieglu un vidēji smagu aknu mazspēju. Nav datu par lietošanu pacientiem ar smagu aknu mazspēju. Deva ir vienāda gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem.

SINGULAIR kā alternatīva terapija mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem vieglas, persistējošas astmas gadījumā:

Montelukastu neiesaka monoterapijai pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu. Montelukasta lietošanu alternatīvai terapijai papildus mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglu persistējošu astmu iesaka izvēlēties tikai tiem pacientiem, kuriem nesenā slimības vēsturē nav bijušas tādas astmas lēkmes, kad nepieciešams lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalēmajos kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.1). Viegla persistējoša astma tiek definēta kā astmas simptomi vairāk kā vienu reizi nedēļā, bet mazāk kā vienu reizi dienā, nakts simptomi vairāk kā divas reizes mēnesī, bet mazāk kā vienu reizi nedēļā, normāla plaušu funkcija starp epizodēm. Ja pietiekama astmas kontrole turpmāk netiek sasniegta (parasti mēneša laikā), jāizvērtē vai nav nepieciešama papildus vai cita veida pretiekaisuma terapija, pamatojoties uz astmas terapijas daudzpakāpju sistēmu. Periodiski jānovērtē pacienta astmas kontrole.

SINGULAIR kā astmas profilakse bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, kuriem predominējošais elements ir fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas:

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas var būt persistējošas astmas, kuras ārstēšanai vajadzīgi kortikosteroīdu inhalatori, predominējoša izpausme. Pacienti jānovērtē pēc 2 līdz 4 nedēļu ārstēšanas ar montelukastu. Ja nav sasniegts pietiekams rezultāts, jāizvērtē vai nav nepieciešama papildus vai cita veida terapija.

Terapija ar SINGULAIR saistībā ar citām astmas terapijām.

Ja SINGULAIR lieto papildus inhalējamo kortikosteroīdu terapijai, SINGULAIR nedrīkst strauji aizvietot inhalējamus kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.4).

15 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem ir pieejamas 10 mg apvalkotās tabletes.

Bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem ir pieejamas 5 mg košļājamās tabletes.

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ir pieejama alternatīva granulām 4 mg košļājamo tablešu veidā.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Persistējošas astmas diagnozi ļoti jauniem bērniem (6 mēneši – 2 gadi) jānosaka pediatram vai pulmonologam. Pacienti jāinformē, ka perorāli lietojamo montelukastu nekad nedrīkst izmantot akūtu astmas lēkmju ārstēšanai, un vienmēr jābūt pieejamiem piemērotiem neatliekamās palīdzības medikamentiem. Lēkmes gadījumā jālieto īslaicīgas darbības β -agonisti. Ja pacientam nepieciešams vairāk īslaicīgas darbības β -agonistu inhalāciju kā parasti, cik ātri vien iespējams viņam jākonsultējas ar ārstu.

Montelukasts nedrīkst strauji aizvietot inhalējamus vai iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

Nav datu, kas pierādītu, ka var samazināt iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, ja vienlaikus lieto montelukastu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja pretastmas medikamentus, ieskaitot montelukastu, varētu novērot sistēmisko eozinofiliju, dažreiz ar vaskulīta klīniskajiem simptomiem, kam raksturīgs *Churg-Strauss* sindroms, stāvoklis, ko parasti ārstē ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem. Šie gadījumi parasti, bet ne vienmēr, bija saistīti ar iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu terapijas samazināšanu vai atcelšanu. Iespēju, ka leikotriēnu receptoru antagonistus var saistīt ar *Churg-Strauss* sindroma

parādīšanos nevar ne izslēgt, ne noskaidrot. Ārstam jāuzmanās, ja pacientam parādās eozinofīlija, vaskulīta izsitumi, paasinās plaušu simptomi, sirds funkcijas komplikācijas un/vai neiropātija. Pacienti, kuriem attīstās šie simptomi, vēlreiz jāizmeklē un jānovērtē izmantotā terapija.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Montelukastu var ordinēt kopā ar citiem medikamentiem, kurus parasti izmanto astmas profilaksei un pastāvīgajai ārstēšanai. Pētot medikamentu mijiedarbību, montelukasta devai, ko iesaka klīniskai lietošanai, netika konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz sekojošo medikamentu farmakokinētiku: teofilīna, prednizona, prednizolona, perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiols/noretindrons 35/1), terfenadīna, digoksīna un varfarīna.

Laukums zem līknes (AUC), kas atspoguļo attiecību starp montelukasta plazmas koncentrāciju un laiku koncentrācijas sasniegšanai, samazinājās par 40%, kad montelukastu lietoja kopā ar fenobarbitālu. Montelukasts tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību, līdz ar to jāievēro piesardzība, īpaši bērniem, lietojot kopā ar CYP3A4 induktoriem, tādiem kā fenitoīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu.

In vitro pētījumos tika konstatēts, ka montelukasts inhibē CYP 2C8. Tomēr dati no klīniskajiem zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumiem ar montelukastu un roziglitazonu (aktīvās vielas paraugs, kas pārstāv medikamentus, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP 2C8) pierādīja, ka montelukasts neinhibē CYP 2C8 *in vivo*. Tādējādi nav sagaidāms, ka montelukasts nozīmīgi ietekmēs zāļu, kas metabolizējas ar šo enzīmu (piemēram, paklitaksels, rosiglitazons un repaglinīds).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Lietošana grūtniecības periodā

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrija/augļa attīstību.

Pieejamie dati no grūtniecības reģistriem neliecina par SINGULAIR un malformāciju (t.i. locekļu defektu) cēloņsakarību, par ko retos gadījumos ziņots mārketinga perioda laikā visā pasaulē.

SINGULAIR grūtniecības periodā var lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Lietošana laktācijas periodā

Pētījumi ar žurkām liecināja, ka montelukasts izdalās pienā (skatīt apakšpunktu 5.3). Nav zināms vai montelukasts izdalās mātes pienā cilvēkam.

Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, SINGULAIR var lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav gaidāms, ka montelukasts ietekmētu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr retos gadījumos ir ziņots par miegainību vai reiboni.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Montelukasts ir izvērtēts sekojošos klīniskajos pētījumos:

- 10 mg apvalkotās tabletes aptuveni 4000 pieaugušiem pacientiem, sākot no 15 gadu vecuma;
- 5 mg košļājamās tabletes aptuveni 1750 bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem;
- 4 mg košļājamās tabletes 851 bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem un
- 4 mg granulas 175 bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja montelukastu, bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) tika ziņots par zemāk uzskaitītajām nevēlamām blakusparādībām, un ziņots biežāk kā pacientiem, kuri saņēma placebo:

Orgānu sistēma	Pieaugušie pacienti, sākot no 15 gadu vecuma (divi 12-nedēļu pētījumi; n=795)	Bērni vecumā no 6 līdz 14 gadiem (viens 8-nedēļu pētījums; n=201) (divi 56-nedēļu pētījumi; n=615)	Bērni vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem (viens 12-nedēļu pētījums; n=461)	Bērni vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem (viens 6-nedēļu pētījums; n=175)
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	galvassāpes		hiperkinēzija
Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības				astma
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	sāpes vēderā		sāpes vēderā	caureja
Ādas un zemādas audu bojājumi				Ekzēmas veida dermatīts, izsitumi
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			slāpes	

Ilgstošas terapijas klīniskajos pētījumos, kas ierobežotam skaitam pieaugušo pacientu ilga līdz pat 2 gadiem un pacientiem no 6 līdz 14 gadu vecumam ilga līdz pat 6 mēnešiem, drošības profils nemainījās.

Kopumā ar montelukastu ne mazāk kā 3 mēnešus tika ārstēti 502 bērni vecumā no 2 līdz 5 gadiem, 338 bērni tika ārstēti 6 mēnešus vai ilgāk un 534 pacienti tika ārstēti 12 mēnešus vai ilgāk. Ilgstošas terapijas laikā nevienai no pacientu grupām drošības profils nemainījās.

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām:

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi: pastiprināta tieksme uz asiņošanu.

Imūnās sistēmas traucējumi: paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, aknu eozinofīla infiltrācija.

Psihiskie traucējumi: murgaini sapņi, tai skaitā nakts murgi, halucinācijas, bezmiegs, paaugstināta psihomotorā aktivitāte (tai skaitā aizkaitinātība, nemierīgums, uzbudināmība, tai skaitā agresīva uzvedība, un tremors), depresija, ļoti retos gadījumos – tieksme uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi.

Nervu sistēmas traucējumi: reibonis, miegainība, parestēzija/hipoastēzija, krampji.

Sirds funkcijas traucējumi: sirdsklauves.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: caureja, sausa mute, dispepsija, slikta dūša, vemšana.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi: paaugstināts transamināžu līmenis serumā (ALaT, ASaT), holestātiskais hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi: angioneirotiskā tūska, zilumu veidošanās, nātrene, nieze, izsitumi, mezglainā eritēma.

Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: astēnija/nogurums, savārgums, tūska.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par *Churg-Strauss* sindromu (CSS), lietojot montelukastu astmas pacientu ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav specifiskas informācijas par SINGULAIR pārdozēšanas ārstēšanu. Ilgstošos astmas pētījumos pieaugušiem pacientiem SINGULAIR ir bijis nozīmēts 22 nedēļas ilgi devās līdz 200 mg/dienā un īsos pētījumos apmēram vienu nedēļu ilgi devās līdz 900 mg/dienā, šāda medikamenta dozēšana nav izraisījusi klīniski nozīmīgas blakusparādības.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā un klīnisko pētījumu ietvaros ir ziņots par akūtu pārdozēšanu, lietojot montelukastu. Tie ir ziņojumi par pieaugušajiem un bērniem, kuri lietojuši lielākas devas par 1000 mg (aptuveni 61 mg/kg 42 mēnešus vecam bērnam). Novērotās klīniskās un laboratorās atrades bija līdzīgas pieaugušajiem un bērniem novērotajam drošības profilam. Lielākā daļa pārdozēšanas gadījumu neizraisīja nelabvēlīgas blakusparādības. Biežāk novērotās blakusparādības atbilda montelukasta drošības profilam un tās bija sāpes vēderā, miegainība, slāpes, galvassāpes, vemšana un pastiprināta psihomotorā aktivitāte.

Nav zināms, vai montelukastu iespējams izvadīt, izmantojot peritoneālo vai hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Leikotriēnu receptoru antagonisti.

ATĶ kods: R03D C03

Cisteinilleikotriēni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) ir spēcīgi iekaisuma eikosanoīdi, kurus izdala dažādas šūnas, tajā skaitā arī tuklās šūnas un eozinofīlie leukocīti. Šie svarīgie proastmatiskie mediatori saistās pie cisteinilleikotriēnu ($CysLT$) receptoriem, kas sastopami cilvēka elpceļos un izraisa elpceļu reakcijas, tai skaitā bronhokonstrikciju, gļotu sekrēciju, pastiprinātu asinsvadu caurlaidību un eozinofilo leukocītu papildus pieplūdumu.

Montelukasts ir stiprs, perorāli lietots, aktīvs līdzeklis, kas ar augstu afinitāti un selektivitāti saistās pie $CysLT_1$ receptoriem. Klīniskajos pētījumos montelukasts pat tik mazās devas kā 5 mg inhibēja inhalēta LTD_4 izraisītu bronhokonstrikciju. Bronhodilatācija tika novērota 2 stundu laikā pēc lietošanas iekšēji. β -agonistu izraisītā bronhodilatācija papildina montelukasta izraisīto bronhodilatāciju. Ārstēšana ar montelukastu inhibēja gan agrīnās, gan vēlīnās fāzes antigēna izraisītu bronhokonstrikciju. Pieaugušajiem un bērniem montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, samazināja eozinofilo leukocītu daudzumu perifērajās asinīs. Atsevišķā pētījumā ārstēšana ar montelukastu nozīmīgi samazināja eozinofīlos leukocītus elpceļos (noteikts krēpās). Pieaugušajiem un bērniem no 2 līdz 14 gadu vecumam montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, samazinot eozinofilo leukocītu skaitu asinīs, uzlaboja astmas klīnisko kontroli.

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem montelukasts, lietots pa 10 mg vienu reizi dienā, pierādīja nozīmīgu rīta FEV_1 (forsētās izelpas tilpuma) (10,4%, v.s. 2,7% sākumā), izelpas maksimumplūsmas (PEFR) pirms pusdienām (24,5 l/ml, v.s. 3,3 l/ml sākumā) uzlabošanu un nozīmīgi samazināja kopējo β -agonistu lietošanu (-26,1%, v.s. -4,6 sākumā). Pacientu ziņotais astmas dienas un nakts simptomu novērtējums par to uzlabošanu bija izteikti labāks, salīdzinot ar placebo.

Pētījumi pieaugušajiem pierādīja montelukasta spēju papildināt inhalējamo kortikosteroīdu klīnisko iedarbību (attiecīgi FEV_1 izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, inhalējamais beklometazons plus montelukasts v.s. beklometazons: 5,43% v.s. 1,04%; β -agonistu lietošana: -8,70% v.s. 2,64%). Salīdzinot ar inhalējamo beklometazonu (200 μ g divas reizes dienā ar krājtelpu), montelukasts uzrādīja daudz staruāku sākotnējo atbildes reakciju, lai gan 12 nedēļu ilga pētījuma laikā beklometazons nodrošināja augstāku vidējo terapeitisko efektu (attiecīgi FEV_1 izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, montelukasts v.s. beklometazons: 7,49% v.s. 13,3%; β -agonistu lietošana: -28,28% v.s. 43,89%).

Tomēr liela daļa ar montelukastu ārstēto pacientu sasniedza klīniskos rezultātus, kas bija salīdzināmi ar beklometazona efektu (piemēram, 50% ar beklometazonu ārstēto pacientu sasniedza FEV₁ rādītāju uzlabošanos par 11% vai vairāk, salīdzinot ar sākuma rādītājiem, kamēr aptuveni 42% ar montelukastu ārstēto pacientu sasniedza to pašu atbildes reakcijas līmeni).

8 nedēļas ilgā pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem, montelukasts 5 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, nozīmīgi uzlaboja elpošanas funkciju (FEV₁ 8,71% v.s. 4,16% sākumā; pirms pusdienu PEFR 27,9 l/ml v.s. 17,8 l/ml sākumā) un samazināja β-agonistu lietošanu "vajadzības gadījumā" (-11,7% v.s. +8,2% sākumā).

12 mēnešu ilgā pētījumā, kur salīdzināja montelukasta un inhalējamā flutikazona efektivitāti astmas kontrolē bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem ar vieglu persistējošu astmu, montelukasts nebija sliktāks par flutikonazonu, procentuāli palielinot no astmas brīvo dienu (RFD) skaitu, kas bija pētījuma gala mērķis. Vidēji visu 12 mēnešu ārstēšanas periodā astmas RFD procentuāli pieauga no 61,6 līdz 84,0 montelukasta grupā un no 60,9 līdz 86,7 flukonazona grupā. Starp grupām LS (*least squares*) atšķirību vidējais procentuālais astmas RFD pieaugums bija statistiski nozīmīgs (-2,8 ar 95% CI no -4,7; -0,9), bet iekļāvās iepriekš definētajās robežās, lai nebūtu klīniski sliktāks. Gan montelukasts, gan flutikazons uzlaboja sekundāri mainīgo lielumu astmas kontroli, ko vērtēja visu 12 mēnešu ārstēšanas laikā:

FEV₁ palielinājās no 1,83 l līdz 2,09 l montelukasta grupā un no 1,85 l līdz 2,14 l flutikazona grupā. Starp grupām LS atšķirību vidējais FEV₁ pieaugums bija -0,02 l ar 95% CI no -0,06; 0,02. Iepriekš noteiktais FEV₁ vidējais pieaugums %, salīdzinot ar sākumu, bija 0,6% montelukasta grupā un 2,7% flutikazona grupā. Vidējo LS atšķirību izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, iepriekš noteiktajam FEV₁ bija nozīmīgas: -2,2% ar 95% CI no -3,6; -0,7.

Dienu, kad tika lietoti β-agonisti, skaits procentos samazinājās no 38,0 līdz 15,4 montelukasta grupā un no 38,5 līdz 12,8 flutikazona grupā. Starp grupām LS atšķirību vidējais procentuālais dienu skaits, kad tika lietoti β-agonisti, bija nozīmīgs: 2,7 ar 95% CI no 0,9; 4,5.

Pacientu ar astmas lēkmēm (astmas lēkme tika definēta kā astmas paasinājuma periods, kad nepieciešama ārstēšana ar iekšķīgi lietojamiem kortikosteroīdiem un ārkārtas vizīte pie ārsta vai neatliekamās palīdzības nepieciešamība, vai hospitalizācija) skaits procentos bija 32,2 montelukasta grupā un 25,6 flutikazona grupā; vidējais nozīmīguma rādītājs (95% CI): ekvivalents 1,38 (1,04; 1,84).

Pacientu, kuri pētījuma laikā lietoja sistēmiskos (galvenokārt, iekšķīgi lietojamus) kortikosteroīdus, skaits procentos bija 17,8% montelukasta grupā un 10,5% flutikazona grupā. Starp grupām vidējās LS atšķirības bija nozīmīgas: 7,3% ar 95% CI no 2,9; 11,7.

12 nedēļas ilgā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, montelukasts 4 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, uzlaboja visus astmas kontroles rādītājus, neatkarīgi no vienlaikus lietotās astmas kontroles terapijas (inhalējamie/izsmidzināmie kortikosteroīdi vai inhalējamais/izsmidzināmais nātrijs kromoglikāts). Sešdesmit procenti pacientu nelietoja nekādu citu astmas terapiju. Montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, ievērojami uzlaboja dienas simptomus (ieskaitot klepu, sēkšanu, apgrūtinātu elpošanu un aktivitātes ierobežojumus) un nakts simptomus. Tāpat montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, ievērojami samazināja nepieciešamību pēc "vajadzības gadījumā" lietojamiem β-agonistiem un neatliekamas kortikosteroīdu lietošanas astmas paasinājuma gadījumā. Pacienti, kuri saņēma montelukastu, bija ievērojami vairāk dienu bez astmas simptomiem, nekā tiem, kuri saņēma placebo. Ārstēšanas efekts tika sasniegts pēc pirmās devas.

12 mēnešu ilgā, placebo-kontrolētā pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglu astmu un epizodisku tās paasināšanos, montelukasts 4 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, nozīmīgi ($p < 0,001$) samazināja astmas paasināšanās epizožu (EE) skaitu gadā (attiecīgi 1,60 EE v.s. 2,34 EE) [EE definēts kā ≥ 3 sekojošās dienas ar dienas simptomiem, kad nepieciešams lietot β-agonistus vai kortikosteroīdus (iekšķīgi lietojamus vai inhalējamus), vai astmas izraisīta hospitalizācija]. EE samazinājumu skaits gada laikā procentos bija 31,9% ar 95% CI no 16,9; 44,1.

Montelukasta efektivitātes pierādījumi bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 2 gadiem tiek balstīti uz pierādītās efektivitātes datu ekstrapolāciju 2 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar astmu, ko pamato līdzīgie farmakokinētikas dati, kā arī pieņēmums, ka slimības gaita, patofizioloģija un zāļu efekts šīm populācijām būtībā ir līdzīgi.

12 nedēļu ilgā pētījumā pieaugušajiem tika pierādīta nozīmīga fiziskas slodzes izraisītu bronhospazmu (EIB) samazināšanās (maksimālā FEV₁ samazināšanās 22,33% montelukastam v.s. 32,40% ar placebo; laiks līdz atveseļojās ar 5% starpību no sākuma FEV₁ 44,22 min v.s. 60,64 min). Šis efekts saglabājās visa 12 nedēļu pētījuma laikā. EIB samazināšanās tika pierādīta arī īsā pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem (maksimālā FEV₁ samazināšanās 18,27% v.s. 26,11%; laiks līdz atveseļojās ar 5% starpību no sākuma FEV₁ 17,76 min v.s. 27,98 min). Šo efektu abos pētījumos novēroja lietošanas režīma vienu reizi dienā beigās.

Aspirīna jutīgiem astmas pacientiem, kuri vienlaikus lietoja inhalējamās un/vai iekšķīgi lietojamās kortikosteroīdus, ārstēšana ar montelukastu, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlaboja astmas kontroli (FEV₁ 8,55% v.s. -1,74% izmaiņas, salīdzinot ar sākumu, un kopējo β-agonistu lietošanas samazināšanās -27,78% v.s. 2,09% izmaiņas, salīdzinot ar sākumu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbēcija: Pēc lietošanas iekšķīgi montelukasts staru uzstūcas. 10 mg apvalkotajai tabletei vidējā maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) pieaugušajiem tiek sasniegta 3 stundu laikā (T_{max}) pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējā perorālā biopieejamība ir 64%. Parasts uzturs perorālo biopieejamību un C_{max} neietekmē. Klīniskajos pētījumos, kur 10 mg apvalkotās tabletes tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm, tika pierādīta tā drošība un efektivitāte

5 mg košļājamai tabletei C_{max} pieaugušajiem tiek sasniegts 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējā perorālā biopieejamība ir 73% un tā samazinās līdz 63% pēc standarta ēdienreizes.

4 mg košļājamai tabletei C_{max} bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem tiek sasniegts 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējais C_{max} ir 66%, bet C_{min} ir zemāks kā pieaugušajiem, kas lietoja 10 mg tableti.

4 mg granulu zāļu forma ir bioekvivalenta 4 mg košļājamām tabletēm, ja to lietoja pieaugušie tukšā dūšā. Bērniem no 6 mēnešu līdz 2 gadu vecumam C_{max} tiek sasniegts 2 stundu laikā pēc 4 mg granulu lietošanas. C_{max} ir gandrīz 2 reizes augstāks kā pieaugušajiem, kuri lietoja 10 mg tableti. Ābolu sulas vai standarta maltītes ar augstu tauku saturu lietošana kopā ar granulām montelukasta farmakokinētiku nozīmīgi neietekmēja, kā pierāda AUC (1225,7 v.s. 1223,1 ng•st/ml attiecīgi ar vai bez ābolu sulas un 1191,8 v.s. 1148,5 ng•st/ml attiecīgi ar vai bez standarta maltītes ar augstu tauku saturu).

Izkliede: Vairāk kā 99% montelukasta saistās ar plazmas olbaltumiem. Montelukasta stabila piesātinājuma izplatības tilpums ir aptuveni 8-11 litri. Pētījumi ar žurkām ar radioaktīvi iezīmētu montelukastu norādīja uz minimālu transportu caur hematoencefālo barjeru. Turklāt 24 stundas pēc devas ievadīšanas radioaktīvā materiāla koncentrācija visos pārējos audos bija minimāla.

Biotransformācija: Montelukasts tiek intensīvi metabolizēts. Pētījumos ar terapeitiskām devām montelukasta metabolītu līdzsvara jeb pastāvīgā koncentrācija plazmā pieaugušajiem un bērniem nav nosakāma.

In vitro pētījumi, kuros tika izmantotas cilvēka aknu mikrosomas, liecināja, ka montelukasta metabolismā ir iesaistīti P450 3A4, 2A6 un 2C9 citohromi. Tālākie *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām apliecināja, ka terapeitiskās montelukasta koncentrācijas plazmā citohromus P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 un 2D6 neinhibē. Metabolītu ieguldījums montelukasta terapeitiskajā efektā ir minimāls.

Eliminācija: Montelukasta plazmas klīrenss veseliem pieaugušajiem ir vidēji 45 ml/min. Pēc radioaktīvi iezīmēta montelukasta devas lietošanas iekšķīgi, 5 dienu laikā fekālijās tika konstatēti 86%

radioaktīvā materiāla, un <0,2% - urīnā. Ņemot vērā zināmo montelukasta perorālo biopieejamību, rezultāti norāda uz to, ka montelukasts un tā metabolīti izdalās galvenokārt ar žulti.

Īpašas pacientu grupas: Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav veikti pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tā kā montelukasts un tā metabolīti izdalās caur žulti, netiek prognozēts, ka būtu nepieciešama devu pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nav datu par montelukasta farmakokinētiku pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* skala >9).

Lietojot lielas montelukasta devas (20 un 60 reizes pārsniedzot ieteicamās devas pieaugušajiem), tika novērota teofilīna plazmas koncentrācijas samazināšanās. Šo efektu nenovēroja, ja lietoja ieteikto 10 mg devu dienā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem tika novērotas pārejošas nelielas bioķīmiskas ALAT, glikozes, fosfora un triglicerīdu izmaiņas serumā. Toksicitātes pazīmes dzīvniekiem bija pastiprināta siekalu izdalīšanās, kuņģa-zarnu trakta simptomi, nekontrolējama izkārnījumu izdalīšanās un jonu līdzsvara traucējumi. Tos novēroja, lietojot devas, kas >17 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Pērtiķiem nevēlamās blakusparādības novēroja, lietojot devas 150 mg/kg/dienā (>232 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību). Pētījumos ar dzīvniekiem montelukasts neietekmēja fertilitāti vai reproduktīvo funkciju, lietojot devas, kas vairāk kā 24 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Žurku mātīšu fertilitātes pētījumos tika novērota neliela mazuļu ķermeņa masas samazināšanās, lietojot 200 mg/kg/dienā (>69 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību). Pētījumos ar trušiem biežāk tika novērota nepilnīga osifikācija, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, ja sistēmiskā iedarbība >24 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Žurkām patoloģijas netika novērotas. Montelukasts šķērso placentāro barjeru un izdalās dzīvnieku mātīšu pienā.

Netika novēroti nāves gadījumi, ja pelēm un žurkām perorāli ievadīja montelukasta nātrija reizes devas līdz pat 5000 mg/kg (attiecīgi 15000 mg/m² pelēm un 30000 mg/m² žurkām), kas ir maksimālā pārbaudītā deva. Šī deva 25000 reizes pārsniedz cilvēkiem rekomendēto dienas devu (pieņemot, ka pacienta ķermeņa masa ir 50 kg).

Tika noteikts, ka pelēm montelukasts nav fototoksisks UVA, UVB vai redzamajā gaismas spektrā, izmantojot devas līdz 500 mg/kg/dienā (aptuveni >200 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību).

Montelukasts nebija mutagēns *in vitro* un *in vivo* testos, ne arī tumorogēns grauzēju sugām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Hiproloze (E 463)
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Polietilēna/alumīnija/poliestera paciņas:

Kārbiņā pa 7, 20, 28 vai 30 paciņām.

Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/YYYY}

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena košļājamā tablete satur montelukasta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta (*Montelukastum*).

Palīgviela: 1,2 mg aspartāma (E 951) tabletē.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Košļājamā tablete

Rozā, ovāla, bikonvekta ar iegravētu SINGULAIR vienā pusē un MSD 711 otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

SINGULAIR indicēts astmas ārstēšanai kā papildterapija 2 līdz 5 gadus veciem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu persistējošu astmu, kuru nevar pienācīgi kontrolēt ar inhalējamiem kortikosteroīdiem, un pacientiem, kuriem „vajadzības gadījumā” izmantojamie īslaicīgas darbības β-agonisti nenodrošina atbilstošu astmas klīnisko kontroli.

SINGULAIR var būt arī alternatīva terapijas izvēle mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem 2 līdz 5 gadus veciem pacientiem ar vieglu persistējošu astmu, kuriem nesenā slimības vēsturē nav bijušas tādas astmas lēkmes, kad nepieciešams lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalēmajos kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.2).

SINGULAIR arī indicēts astmas profilaksei, sākot no 2 gadu vecuma, kad dominējošais elements ir fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šīs zāles bērniem jālieto vecāku uzraudzībā. Bērniem, kuri nevar lietot košļājamās tabletes, ir pieejama granulu zāļu forma (skatīt SINGULAIR 4 mg granulas zāļu aprakstu). Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem deva ir viena 4 mg košļājamā tablete vienu reizi dienā, kas jālieto vakarā. Ja lietošanu saista ar ēdienreizēm, SINGULAIR jālieto 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas. Šai vecuma grupai deva nav jāpielāgo. SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes zāļu forma nav ieteicama bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem.

Vispārējie ieteikumi: SINGULAIR astmas rādītāju kontroles terapeitiskais efekts parādās vienas dienas laikā. Pacients jāinformē par nepieciešamību turpināt lietot SINGULAIR arī tad, ja astma tiek kontrolēta, kā arī astmas paasinājumu laikā.

Deva nav jāpielāgo pacientiem ar nieru mazspēju vai vieglu un vidēji smagu aknu mazspēju. Nav datu par lietošanu pacientiem ar smagu aknu mazspēju. Deva ir vienāda gan vīriešu, gan sieviešu dzimuma pacientiem.

SINGULAIR kā alternatīva terapija mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem vieglas, persistējošas astmas gadījumā:

Montelukastu neiesaka monoterapijai pacientiem ar vidēji smagu persistējošu astmu. Montelukasta lietošanu alternatīvai terapijai papildus mazu devu inhalējamiem kortikosteroīdiem bērniem ar vieglu persistējošu astmu iesaka izvēlēties tikai tiem pacientiem, kuriem nesenā slimības vēsturē nav bijušas tādas astmas lēkmes, kad nepieciešams lietot iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalēmajos kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.1). Viegla persistējoša astma tiek definēta kā astmas simptomi vairāk kā vienu reizi nedēļā, bet mazāk kā vienu reizi dienā, nakts simptomi vairāk kā divas reizes mēnesī, bet mazāk kā vienu reizi nedēļā, normāla plaušu funkcija starp epizodēm. Ja pietiekama astmas kontrole turpmāk netiek sasniegta (parasti mēneša laikā), jāizvērtē vai nav nepieciešama papildus vai cita veida pretiekaisuma terapija, pamatojoties uz astmas terapijas daudzpakāpju sistēmu. Periodiski jānovērtē pacienta astmas kontrole.

SINGULAIR kā astmas profilakse bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, kuriem predominējošais elements ir fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas:

Bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem fiziskas slodzes izraisītas bronhospazmas var būt persistējošas astmas, kuras ārstēšanai vajadzīgi kortikosteroīdu inhalatori, predominējoša izpausme. Pacienti jānovērtē pēc 2 līdz 4 nedēļu ārstēšanas ar montelukastu. Ja nav sasniegts pietiekams rezultāts, jāizvērtē vai nav nepieciešama papildus vai cita veida terapija.

Terapija ar SINGULAIR saistībā ar citām astmas terapijām.

Ja SINGULAIR lieto papildus inhalējamo kortikosteroīdu terapijai, SINGULAIR nedrīkst strauji aizvietot inhalējamus kortikosteroīdus (skatīt apakšpunktu 4.4).

15 gadus veciem un vecākiem pieaugušajiem ir pieejamas 10 mg apvalkotās tabletes.

Bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem ir pieejamas 5 mg košļājamās tabletes.

Bērniem vecumā no 6 mēnešiem līdz 5 gadiem ir pieejamas 4 mg granulas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un jebkuru no palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pacienti jāinformē, ka perorāli lietojamo montelukastu nekad nedrīkst izmantot akūtu astmas lēkmju ārstēšanai, un vienmēr jābūt pieejamiem piemērotiem neatliekamās palīdzības medikamentiem. Lēkmes gadījumā jālieto īslaicīgas darbības β -agonisti. Ja pacientam nepieciešams vairāk īslaicīgas darbības β -agonistu inhalāciju kā parasti, cik ātri vien iespējams viņam jākonsultējas ar ārstu.

Montelukasts nedrīkst strauji aizvietot inhalējamus vai iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus.

Nav datu, kas pierādītu, ka var samazināt iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, ja vienlaikus lieto montelukastu.

Retos gadījumos pacientiem, kuri lietoja pretastmas medikamentus, ieskaitot montelukastu, varētu novērot sistēmisko eozinofiliju, dažreiz ar vaskulīta klīniskajiem simptomiem, kam raksturīgs *Churg-Strauss* sindroms, stāvoklis, ko parasti ārstē ar sistēmiski lietojamiem kortikosteroīdiem. Šie gadījumi parasti, bet ne vienmēr, bija saistīti ar iekšķīgi lietojamo kortikosteroīdu terapijas samazināšanu vai atcelšanu. Iespēju, ka leukotriēnu receptoru antagonistus var saistīt ar *Churg-Strauss* sindroma parādīšanos nevar ne izslēgt, ne noskaidrot. Ārstam jāuzmanās, ja pacientam parādās eozinofilija, vaskulīta izsitumi, paasinās plaušu simptomi, sirds funkcijas komplikācijas un/vai neiropātija. Pacienti, kuriem atīstās šie simptomi, vēlreiz jāizmeklē un jānovērtē izmantotā terapija.

SINGULAIR satur aspartāmu, fenilalanīna avotu. Pacientiem ar fenilketonūriju jāņem vērā, ka katra 4 mg košļājamās tabletes deva satur 0,674 mg fenilalanīna.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Montelukastu var ordinēt kopā ar citiem medikamentiem, kurus parasti izmanto astmas profilaksei un pastāvīgajai ārstēšanai. Pētot medikamentu mijiedarbību, montelukasta devai, ko iesaka klīniskai lietošanai, netika konstatēta klīniski nozīmīga ietekme uz sekojošo medikamentu farmakokinētiku: teofilīna, prednizona, prednizolona, perorālo kontracepcijas līdzekļu (etinilestradiols/noretindrons 35/1), terfenadīna, dīgoksīna un varfarīna.

Laukums zem līknes (AUC), kas atspoguļo attiecību starp montelukasta plazmas koncentrāciju un laiku koncentrācijas sasniegšanai, samazinājās par 40%, kad montelukastu lietoja kopā ar fenobarbitālu. Montelukasts tiek metabolizēts ar CYP3A4 starpniecību, līdz ar to jāievēro piesardzība, īpaši bērniem, lietojot kopā ar CYP3A4 induktoriem, tādiem kā fenitoīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu.

In vitro pētījumos tika konstatēts, ka montelukasts inhibē CYP 2C8. Tomēr dati no klīniskajiem zāļu-zāļu mijiedarbības pētījumiem ar montelukastu un roziglitazonu (aktīvās vielas paraugs, kas pārstāv medikamentus, kas galvenokārt metabolizējas ar CYP 2C8) pierādīja, ka montelukasts neinhibē CYP 2C8 *in vivo*. Tādējādi nav sagaidāms, ka montelukasts nozīmīgi ietekmēs zāļu, kas metabolizējas ar šo enzīmu (piemēram, paklitaksels, rosiglitazons un repaglinīds).

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Lietošana grūtniecības periodā

Pētījumi ar dzīvniekiem neliecināja par kaitīgu ietekmi uz grūtniecību vai embrija/augļa attīstību.

Pieejamie dati no grūtniecības reģistriem neliecina par SINGULAIR un malformāciju (t.i. locekļu defektu) cēloņsakarību, par ko retos gadījumos ziņots mārketinga perioda laikā visā pasaulē.

SINGULAIR grūtniecības periodā var lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Lietošana laktācijas periodā

Pētījumi ar žurkām liecināja, ka montelukasts izdalās pienā (skatīt apakšpunktu 5.3). Nav zināms vai montelukasts izdalās mātes pienā cilvēkam.

Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, SINGULAIR var lietot tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav gaidāms, ka montelukasts ietekmētu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr retos gadījumos ir ziņots par miegainību vai reiboni.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Montelukasts ir izvērtēts sekojošos klīniskajos pētījumos:

- 10 mg apvalkotās tabletes aptuveni 4000 pieaugušiem pacientiem, sākot no 15 gadu vecuma;
- 5 mg košļājamās tabletes aptuveni 1750 bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem;
- 4 mg košļājamās tabletes 851 bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem.

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja montelukastu, bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$) tika ziņots par zemāk uzskaitītajām nevēlamām blakusparādībām, un ziņots biežāk kā pacientiem, kuri saņēma placebo:

Orgānu sistēma	Pieaugušie pacienti, sākot no 15 gadu vecuma (divi 12-nedēļu pētījumi; n=795)	Bērni vecumā no 6 līdz 14 gadiem (viens 8-nedēļu pētījums; n=201) (divi 56-nedēļu pētījumi; n=615)	Bērni vecumā no 2 gadiem līdz 5 gadiem (viens 12-nedēļu pētījums; n=461)
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes	galvassāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	sāpes vēderā		sāpes vēderā
Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			slāpes

Ilgstošas terapijas klīniskajos pētījumos, kas ierobežotam skaitam pieaugušo pacientu ilga līdz pat 2 gadiem un pacientiem no 6 līdz 14 gadu vecumam ilga līdz pat 6 mēnešiem, drošības profils nemainījās.

Kopumā ar montelukastu ne mazāk kā 3 mēnešus tika ārstēti 502 bērni vecumā no 2 līdz 5 gadiem, 338 bērni tika ārstēti 6 mēnešus vai ilgāk un 534 pacienti tika ārstēti 12 mēnešus vai ilgāk. Ilgstošas terapijas laikā nevienai no pacientu grupām drošības profils nemainījās.

Pēcreģistrācijas periodā tika ziņots par sekojošām nevēlamām blakusparādībām:

Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi: pastiprināta tieksme uz asiņošanu.

Imūnās sistēmas traucējumi: paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse, aknu eozinofīlā infiltrācija.

Psihiskie traucējumi: murgaini sapņi, tai skaitā nakts murgi, halucinācijas, bezmiegs, paaugstināta psihomotorā aktivitāte (tai skaitā aizkaitinātība, nemierīgums, uzbudināmība, tai skaitā agresīva uzvedība, un tremors), depresija, ļoti retos gadījumos - tieksme uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi.

Nervu sistēmas traucējumi: reibonis, miegainība, parestēzija/hipoastēzija, krampji.

Sirds funkcijas traucējumi: sirdsklauves.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi: caureja, sausa mute, dispepsija, slikta dūša, vemšana.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi: paaugstināts transamināžu līmenis serumā (ALaT, ASaT), holestātiskais hepatīts.

Ādas un zemādas audu bojājumi: angioneirotiskā tūska, zilumu veidošanās, nātrene, nieze, izsitumi, mezglainā eritēma.

Vispārējie traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā: astēnija/nogurums, savārgums, tūska.

Ļoti retos gadījumos ir ziņots par *Churg-Strauss* sindromu (CSS), lietojot montelukastu astmas pacientu ārstēšanai (skatīt apakšpunktu 4.4).

4.9 Pārdozēšana

Nav specifiskas informācijas par SINGULAIR pārdozēšanas ārstēšanu. Ilgstošos astmas pētījumos pieaugušiem pacientiem SINGULAIR ir bijis nozīmēts 22 nedēļas ilgi devās līdz 200 mg/dienā un īsos pētījumos apmēram vienu nedēļu ilgi devās līdz 900 mg/dienā, šāda medikamenta dozēšana nav izraisījusi klīniski nozīmīgas blakusparādības.

Pēcreģistrācijas pieredzes laikā un klīnisko pētījumu ietvaros ir ziņots par akūtu pārdozēšanu, lietojot montelukastu. Tie ir ziņojumi par pieaugušajiem un bērniem, kuri lietojuši lielākas devas par 1000 mg (aptuveni 61 mg/kg 42 mēnešus vecam bērnam). Novērotās klīniskās un laboratorās atrades bija līdzīgas pieaugušajiem un bērniem novērotajam drošības profilam. Lielākā daļa pārdozēšanas gadījumu neizraisīja nelabvēlīgas blakusparādības. Biežāk novērotās blakusparādības atbilda montelukasta drošības profilam un tās bija sāpes vēderā, miegainība, slāpes, galvassāpes, vemšana un pastiprināta psihomotorā aktivitāte.

Nav zināms, vai montelukastu iespējams izvadīt, izmantojot peritoneālo vai hemodialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Leikotriēnu receptoru antagonisti.

ATĶ kods: R03D C03

Cisteinilleikotriēni (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) ir spēcīgi iekaisuma eikosanoīdi, kurus izdala dažādas šūnas, tajā skaitā arī tuklās šūnas un eozinofilie leikocīti. Šie svarīgie proastmatiskie mediatori saistās pie cisteinilleikotriēnu (CysLT) receptoriem, kas sastopami cilvēka elpceļos un izraisa elpceļu reakcijas, tai skaitā bronhokonstrikciju, gļotu sekrēciju, pastiprinātu asinsvadu caurlaidību un eozinofilo leikocītu papildus pieplūdumu.

Montelukasts ir stiprs, perorāli lietots, aktīvs līdzeklis, kas ar augstu afinitāti un selektivitāti saistās pie CysLT₁ receptoriem. Klīniskajos pētījumos montelukasts pat tik mazas devās kā 5 mg inhibēja inhalēta LTD_4 izraisītu bronhokonstrikciju. Bronhodilatācija tika novērota 2 stundu laikā pēc lietošanas iekšīgi. β -agonistu izraisītā bronhodilatācija papildina montelukasta izraisīto bronhodilatāciju. Ārstēšana ar montelukastu inhibēja gan agrīnās, gan vēlīnās fāzes antigēna izraisītu bronhokonstrikciju. Pieaugušajiem un bērniem montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, samazināja eozinofilo leikocītu daudzumu perifērajās asinīs. Atsevišķā pētījumā ārstēšana ar montelukastu nozīmīgi samazināja eozinofilos leikocītus elpceļos (noteikts krēpās). Pieaugušajiem un bērniem no 2 līdz 14 gadu vecumam montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, samazinot eozinofilo leikocītu skaitu asinīs, uzlaboja astmas klīnisko kontroli.

Klīniskajos pētījumos pieaugušajiem montelukasts, lietots pa 10 mg vienu reizi dienā, pierādīja nozīmīgu rīta FEV₁ (forsētās izelpas tilpuma) (10,4%, v.s. 2,7% sākumā), izelpas maksimumplūsmas (PEFR) pirms pusdienām (24,5 l/ml, v.s. 3,3 l/ml sākumā) uzlabošanu un nozīmīgi samazināja kopējo β -agonistu lietošanu (-26,1%, v.s. -4,6 sākumā). Pacientu ziņotais astmas dienas un nakts simptomu novērtējums par to uzlabošanu bija izteikti labāks, salīdzinot ar placebo.

Pētījumi pieaugušajiem pierādīja montelukasta spēju papildināt inhalējamo kortikosteroīdu klīnisko iedarbību (attiecīgi FEV₁ izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, inhalējamais beklometazons plus montelukasts v.s. beklometazons: 5,43% v.s. 1,04%; β -agonistu lietošana: -8,70% v.s. 2,64%). Salīdzinot ar inhalējamo beklometazonu (200 μ g divas reizes dienā ar krājtelpu), montelukasts uzrādīja daudz starujāku sākotnējo atbildes reakciju, lai gan 12 nedēļu ilga pētījuma laikā beklometazons nodrošināja augstāku vidējo terapeitisko efektu (attiecīgi FEV₁ izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, montelukasts v.s. beklometazons: 7,49% v.s. 13,3%; β -agonistu lietošana: -28,28% v.s. 43,89%).

Tomēr liela daļa ar montelukastu ārstēto pacientu sasniedza klīniskos rezultātus, kas bija salīdzināmi ar beklometazona efektu (piemēram, 50% ar beklometazonu ārstēto pacientu sasniedza FEV₁ rādītāju uzlabošanu par 11% vai vairāk, salīdzinot ar sākuma rādītājiem, kamēr aptuveni 42% ar montelukastu ārstēto pacientu sasniedza to pašu atbildes reakcijas līmeni).

12 nedēļu ilgā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem, montelukasts 4 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, uzlaboja visus astmas kontroles rādītājus, neatkarīgi no vienlaikus lietotās astmas kontroles terapijas (inhalējamie/izsmidzināmie kortikosteroīdi vai inhalējamais/izsmidzināmais nātrija kromoglikāts). Sešdesmit procenti pacientu nelietoja nekādu citu astmas terapiju. Montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, ievērojami uzlaboja dienas simptomus (ieskaitot klepu, sēkšanu, apgrūtinātu elpošanu un aktivitātes ierobežojumus) un nakts simptomus. Tāpat montelukasts, salīdzinājumā ar placebo, ievērojami samazināja nepieciešamību pēc "vajadzības gadījumā" lietojamiem β -agonistiem un neatliekamās kortikosteroīdu lietošanas astmas paasinājuma gadījumā. Pacientiem, kuri saņēma montelukastu, bija ievērojami

vairāk dienu bez astmas simptomiem, nekā tiem, kuri saņēma placebo. Ārstēšanas efekts tika sasniegts pēc pirmās devas.

12 mēnešu ilgā, placebo-kontrolētā pētījumā bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem ar vieglu astmu un epizodisku tās paasināšanos, montelukasts 4 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, nozīmīgi ($p \leq 0,001$) samazināja astmas paasināšanās epizožu (EE) skaitu gadā (attiecīgi 1,60 EE v.s. 2,34 EE) [EE definēts kā ≥ 3 sekojošās dienas ar dienas simptomiem, kad nepieciešams lietot β -agonistus vai kortikosteroīdus (iekšķīgi lietojamus vai inhalējamus), vai astmas izraisīta hospitalizācija]. EE samazinājumu skaits gada laikā procentos bija 31,9% ar 95% CI no 16,9; 44,1.

8 nedēļas ilgā pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem, montelukasts 5 mg vienu reizi dienā, salīdzinājumā ar placebo, nozīmīgi uzlaboja elpošanas funkciju (FEV_1 8,71% v.s. 4,16% sākumā; pirms pusdienu PEFR 27,9 l/ml v.s. 17,8 l/ml sākumā) un samazināja β -agonistu lietošanu "vajadzības gadījumā" (-11,7% v.s. +8,2% sākumā).

12 mēnešu ilgā pētījumā, kur salīdzināja montelukasta un inhalējamā flutikazona efektivitāti astmas kontrolē bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem ar vieglu persistējošu astmu, montelukasts nebija sliktāks par flutikonazonu, procentuāli palielinot no astmas brīvo dienu (RFD) skaitu, kas bija pētījuma gala mērķis. Vidēji visu 12 mēnešu ārstēšanas periodā astmas RFD procentuāli pieauga no 61,6 līdz 84,0 montelukasta grupā un no 60,9 līdz 86,7 flukonazona grupā. Starp grupām LS (*least squares*) atšķirību vidējais procentuālais astmas RFD pieaugums bija statistiski nozīmīgs (-2,8 ar 95% CI no -4,7; -0,9), bet iekļāvās iepriekš definētajās robežās, lai nebūtu klīniski sliktāks. Gan montelukasts, gan flutikazons uzlaboja sekundāri mainīgo lielumu astmas kontroli, ko vērtēja visu 12 mēnešu ārstēšanas laikā:

FEV_1 palielinājās no 1,83 l līdz 2,09 l montelukasta grupā un no 1,85 l līdz 2,14 l flutikazona grupā. Starp grupām LS atšķirību vidējais FEV_1 pieaugums bija -0,02 l ar 95% CI no -0,06; 0,02. Iepriekš noteiktais FEV_1 vidējais pieaugums %, salīdzinot ar sākumu, bija 0,6% montelukasta grupā un 2,7% flutikazona grupā. Vidējo LS atšķirību izmaiņas %, salīdzinot ar sākumu, iepriekš noteiktajam FEV_1 bija nozīmīgas: -2,2% ar 95% CI no -3,6; -0,7.

Dienu, kad tika lietoti β -agonisti, skaits procentos samazinājās no 38,0 līdz 15,4 montelukasta grupā un no 38,5 līdz 12,8 flutikazona grupā. Starp grupām LS atšķirību vidējais procentuālais dienu skaits, kad tika lietoti β -agonisti, bija nozīmīgs: 2,7 ar 95% CI no 0,9; 4,5.

Pacientu ar astmas lēkmēm (astmas lēkme tika definēta kā astmas paasinājuma periods, kad nepieciešama ārstēšana ar iekšķīgi lietojamiem kortikosteroīdiem un ārkārtas vizīte pie ārsta vai neatliekamās palīdzības nepieciešamība, vai hospitalizācija) skaits procentos bija 32,2 montelukasta grupā un 25,6 flutikazona grupā; vidējais nozīmīguma rādītājs (95% CI): ekvivalents 1,38 (1,04; 1,84).

Pacientu, kuri pētījuma laikā lietoja sistēmiskos (galvenokārt, iekšķīgi lietojamus) kortikosteroīdus, skaits procentos bija 17,8% montelukasta grupā un 10,5% flutikazona grupā. Starp grupām vidējās LS atšķirības bija nozīmīgas: 7,3% ar 95% CI no 2,9; 11,7.

12 nedēļu ilgā pētījumā pieaugušajiem tika pierādīta nozīmīga fiziskas slodzes izraisītu bronhospazmu (EIB) samazināšanās (maksimālā FEV_1 samazināšanās 22,33% montelukastam v.s. 32,40% ar placebo; laiks līdz atveseļojās ar 5% starpību no sākuma FEV_1 44,22 min v.s. 60,64 min). Šis efekts saglabājās visa 12 nedēļu pētījuma laikā. EIB samazināšanās tika pierādīta arī īsā pētījumā bērniem vecumā no 6 līdz 14 gadiem (maksimālā FEV_1 samazināšanās 18,27% v.s. 26,11%; laiks līdz atveseļojās ar 5% starpību no sākuma FEV_1 17,76 min v.s. 27,98 min). Šo efektu abos pētījumos novēroja lietošanas režīma vienu reizi dienā beigās.

Aspirīna jutīgiem astmas pacientiem, kuri vienlaikus lietoja inhalējamus un/vai iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus, ārstēšana ar montelukastu, salīdzinot ar placebo, nozīmīgi uzlaboja astmas kontroli (FEV_1 8,55% v.s. -1,74% izmaiņas, salīdzinot ar sākumu, un kopējo β -agonistu lietošanas samazināšanās -27,78% v.s. 2,09% izmaiņas, salīdzinot ar sākumu).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija: Pēc lietošanas iekšķīgi montelukasts staruji uzsūcas. 10 mg apvalkotajai tabletei vidējā maksimālā plazmas koncentrācija ($C_{\max}$) pieaugušajiem tiek sasniegta 3 stundu laikā ($T_{\max}$) pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējā perorālā biopieejamība ir 64%. Parasts uzturs perorālo biopieejamību un $C_{\max}$ neietekmē. Klīniskajos pētījumos, kur 10 mg apvalkotās tabletes tika lietotas neatkarīgi no ēdienreizēm, tika pierādīta tā drošība un efektivitāte

5 mg košļājamai tabletei $C_{\max}$ pieaugušajiem tiek sasniegts 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējā perorālā biopieejamība ir 73% un tā samazinās līdz 63% pēc standarta ēdienreizes.

4 mg košļājamai tabletei $C_{\max}$ bērniem vecumā no 2 līdz 5 gadiem tiek sasniegts 2 stundu laikā pēc lietošanas tukšā dūšā. Vidējais $C_{\max}$ ir 66%, bet $C_{\min}$ ir zemāks kā pieaugušajiem, kas lietoja 10 mg tableti.

Izkliede: Vairāk kā 99% montelukasta saistās ar plazmas olbaltumiem. Montelukasta stabila piesātinājuma izplatības tilpums ir aptuveni 8-11 litri. Pētījumi ar žurkām ar radioaktīvi iezīmētu montelukastu norādīja uz minimālu transportu caur hematoencefālo barjeru. Turklāt 24 stundas pēc devas ievadīšanas radioaktīvā materiāla koncentrācija visos pārējos audos bija minimāla.

Biotransformācija: Montelukasts tiek intensīvi metabolizēts. Pētījumos ar terapeitiskām devām montelukasta metabolītu līdzsvara jeb pastāvīgā koncentrācija plazmā pieaugušajiem un bērniem nav nosakāma.

In vitro pētījumi, kuros tika izmantotas cilvēka aknu mikrosomas, liecināja, ka montelukasta metabolismā ir iesaistīti P450 3A4, 2A6 un 2C9 citohromi. Tālākie *in vitro* pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām apliecināja, ka terapeitiskās montelukasta koncentrācijas plazmā citohromus P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 un 2D6 neinhibē. Metabolītu ieguldījums montelukasta terapeitiskajā efektā ir minimāls.

Eliminācija: Montelukasta plazmas klīrenss veseliem pieaugušajiem ir vidēji 45 ml/min. Pēc radioaktīvi iezīmēta montelukasta devas lietošanas iekšķīgi, 5 dienu laikā fekālijās tika konstatēti 86% radioaktīvā materiāla, un <0,2% - urīnā. Ņemot vērā zināmo montelukasta perorālo biopieejamību, rezultāti norāda uz to, ka montelukasts un tā metabolīti izdalās galvenokārt ar žulti.

Īpašas pacientu grupas: Gados vecākiem pacientiem vai pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu aknu mazspēju deva nav jāpielāgo. Nav veikti pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tā kā montelukasts un tā metabolīti izdalās caur žulti, netiek prognozēts, ka būtu nepieciešama devu pielāgošana pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Nav datu par montelukasta farmakokinētiku pacientiem ar smagu aknu mazspēju (*Child-Pugh* skala >9).

Lietojot lielas montelukasta devas (20 un 60 reizes pārsniedzot ieteicamās devas pieaugušajiem), tika novērota teofilīna plazmas koncentrācijas samazināšanās. Šo efektu nenovēroja, ja lietoja ieteikto 10 mg devu dienā.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Toksicitātes pētījumos dzīvniekiem tika novērotas pārejošas nelielas bioķīmiskas ALAT, glikozes, fosfora un triglicerīdu izmaiņas serumā. Toksicitātes pazīmes dzīvniekiem bija pastiprināta siekalu izdalīšanās, kuņģa-zarnu trakta simptomi, nekontrolējama izkārnījumu izdalīšanās un jonu līdzsvara traucējumi. Tos novēroja, lietojot devas, kas >17 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Pērtiķiem nevēlamās blakusparādības novēroja, lietojot devas 150mg/kg/dienā (>232 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību). Pētījumos ar dzīvniekiem montelukasts neietekmēja fertilitāti vai reproduktīvo funkciju, lietojot devas, kas vairāk kā 24 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Žurku mātišu fertilitātes pētījumos tika novērota neliela mazuļu ķermeņa masas samazināšanās, lietojot 200 mg/kg/dienā (>69 reizes pārsniedza sistēmisko iedarbību). Pētījumos ar trušiem biežāk tika novērota nepilnīga

osifikācija, salīdzinot ar kontroles grupas dzīvniekiem, ja sistēmiskā iedarbība >24 reizes pārsniedza ar klīniskajām devām novēroto sistēmisko iedarbību. Žurkām patoloģijas netika novērotas. Montelukasts šķērso placentāro barjeru un izdalās dzīvnieku mātišu pienā.

Netika novēroti nāves gadījumi, ja pelēm un žurkām perorāli ievadīja montelukasta nātrija reizes devas līdz pat 5000 mg/kg (attiecīgi 15000 mg/m² pelēm un 30000 mg/m² žurkām), kas ir maksimālā pārbaudītā deva. Šī deva 25000 reizes pārsniedz cilvēkiem rekomendēto dienas devu (pieņemot, ka pacienta ķermeņa masa ir 50 kg).

Tika noteikts, ka pelēm montelukasts nav fototoksisks UVA, UVB vai redzamajā gaismas spektrā, izmantojot devas līdz 500 mg/kg/dienā (aptuveni >200 reizes pārsniedz sistēmisko iedarbību).

Montelukasts nebija mutagēns *in vitro* un *in vivo* testos, ne arī tumorigēns grauzēju sugām.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts
Mikrokristāliskā celuloze
Hiproloze (E 463)
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Kroskarmelozes nātrija sāls
Ķiršu aromatizators
Aspartāms (E 951)
Magnija stearāts

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas un mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Poliamīda/PVH/alumīnija blisteru iepakojumi:
Blisteru iepakojumā pa 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 un 200 tabletēm.
Blisteri (ar reizes devu kontūrligzdā), iepakojumā pa 49, 50 un 56 tabletēm.
Visi iepakojumu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Aizpilda nacionāli]

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Aizpilda nacionāli]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

{MM/YYYY}

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**SINGULAIR 4 mg granulas – ārējais iepakojums****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SINGULAIR 4 mg granulas
montelukastum
6 mēnešus līdz 5 gadus veciem bērniem

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena paciņa satur montelukasta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Granulas
7 x 1 paciņa
20 x 1 paciņa
28 x 1 paciņa
30 x 1 paciņa

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

SINGULAIR 4 mg granulas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
SINGULAIR 4 mg granulas - Pacīņa

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

SINGULAIR 4 mg granulas
montelukastum

2. LIETOŠANAS METODE

Iekšķīgai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 paciņa

6. CITA

[Reģistrācijas apliecības īpašnieka nosaukums]
[Aizpilda nacionāli]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**SINGULAIR 4 mg tabletes – ārējais iepakojums****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes
montelukastum
2 līdz 5 gadus veciem bērniem

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Viena košļājamā tablete satur montelukasta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur aspartāmu (E 951). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 98, 100, 140, 200 košļājamās tabletes

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

[Aizpilda nacionāli]

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

[Aizpilda nacionāli]

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

[Aizpilda nacionāli]

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

[Aizpilda nacionāli]

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

SINGULAIR 4 mg

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

SINGULAIR 4 mg tabletes - Blisters

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes
montelukastum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

[Aizpilda nacionāli]

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

4. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

5. CITA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

SINGULAIR 4 mg granulas montelukastum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir SINGULAIR un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms SINGULAIR lietošanas
3. Kā lietot SINGULAIR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SINGULAIR
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR SINGULAIR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

SINGULAIR ir leikotriēnu receptoru antagonists, kas bloķē vielas, ko sauc par leikotriēniem. Leikotriēni plaušās izraisa elpceļu sašaurināšanos un tūsku. Nobloķējot leikotriēnus, SINGULAIR samazina astmas simptomus un palīdz novērst astmas lēkmes.

Ārsts ir izrakstījis SINGULAIR, lai ārstētu Jūsu bērna astmu, tai skaitā lai novērstu astmas dienas un nakts simptomus.

- SINGULAIR lieto tādu 6 mēnešus līdz 5 gadus vecu pacientu ārstēšanai, kurus nevar pietiekoši kontrolēt ar lietotajiem medikamentiem un kuriem nepieciešama papildus ārstēšana.
- SINGULAIR var arī lietot kā alternatīvu inhalējamo kortikosteroīdu terapijai 2 līdz 5 gadus veciem pacientiem, kuri astmas ārstēšanai nesen nav lietojuši iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalējamus kortikosteroīdus.
- SINGULAIR arī palīdz aizsargāt elpceļus no sašaurināšanās fiziskas slodzes laikā pacientiem, kuri vecāki par 2 gadiem.

Ārsts noteiks kā jālieto SINGULAIR, atkarībā no simptomiem un Jūsu bērna astmas smaguma pakāpes.

Kas ir astma?

Astma ir hroniska plaušu slimība.

Astmai ir raksturīgi:

- Sašaurināti elpceļi, kas apgrūtina elpošanu. Dažādu apstākļu ietekmē sašaurinājums var pieaugt vai mazināties.
- Pastiprināts elpceļu jutīgums uz dažādiem faktoriem, piemēram, cigarešu dūmiem, putekšņiem vai aukstu gaisu vai fizisko slodzi.
- Elpceļu pietūkums (iekaisums).

Astmas simptomi ir: klepus, sēkšana un smaguma sajūta krūtīs.

2. PIRMS SINGULAIR LIETOŠANAS

Pastāstiet ārstam par jebkādām medicīniskām problēmām vai alerģijām, kas ir vai ir bijušas Jūsu bērnam.

Nedodiet SINGULAIR savam bērnam šādos gadījumos

- ja bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret montelukastu vai kādu citu SINGULAIR sastāvdaļu (skatīt 6. apakšpunktu SĪKĀKA INFORMĀCIJA).

Īpaša piesardzība, lietojot SINGULAIR, nepieciešama šādos gadījumos

- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūsu bērnam paasinās astma vai kļūst grūtāk elpot.
- SINGULAIR iekšķīgai lietošanai nav paredzēts akūtu astmas lēkmju ārstēšanai. Ja Jūsu bērnam ir lēkme, rīkojieties saskaņā ar ārsta norādījumiem. Vienmēr nēsājat līdzi bērna inhalējamo medikamentu, ko lietot astmas lēkmes gadījumā.
- Ir svarīgi, lai Jūsu bērns lietotu visus pretastmas medikamentus, ko ārsts izrakstījis. SINGULAIR nedrīkst lietot citu pretastmas līdzekļu, ko ārsts Jūsu bērnam izrakstījis, vietā.
- Ja Jūsu bērns lieto pretastmas medikamentus un viņam attīstās sekojošo simptomu kombinācija: gripai līdzīga slimība, sāpes un durstoša sajūta vai notirpums rokās vai kājās, plaušu simptomu paasināšanās un/vai izsitumi, Jums par tiem jāpastāsta ārstam.
- Jūsu bērns nedrīkst lietot acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai pretiekaisuma līdzekļus (zināmus arī kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi vai NPL), ja viņa astma paasinās.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var ietekmēt SINGULAIR iedarbību vai SINGULAIR var ietekmēt citu zāļu, kuras lieto Jūsu bērns, iedarbību.

Lūdzu pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lieto vai pēdējā laikā ir lietojis Jūsu bērns, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet ārstam, ja pirms SINGULAIR lietošanas uzsākšanas Jūsu bērns ir lietojis zemāk uzskaitītās zāles:

- fenobarbitālu (lieto epilepsijas ārstēšanai),
- fenitoīnu (lieto epilepsijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (lieto tuberkulozes un dažu citu infekciju ārstēšanai).

SINGULAIR lietošana kopā ar uzturu

SINGULAIR granulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Šajā apakšpunktā norādītā informācija nav piemērojama SINGULAIR 4 mg granulām, jo tās paredzētas lietošanai bērniem no 6 mēnešu līdz 5 gadu vecumam, tomēr minētā informācija ir saistīta ar aktīvo vielu, montelukastu.

Lietošana grūtniecības periodā

Sievietēm grūtniecības laikā vai tām, kuras plāno grūtniecību, jākonsultējas ar savu ārstu pirms uzsākt SINGULAIR lietošanu. Ārsts novērtēs, vai Jūs varat lietot SINGULAIR grūtniecības periodā.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai SINGULAIR nonāk mātes pienā. Jums jākonsultējas ar savu ārstu pirms SINGULAIR terapijas uzsākšanas, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šajā apakšpunktā norādītā informācija nav piemērojama SINGULAIR 4 mg granulām, jo tās paredzētas lietošanai bērniem no 6 mēnešu līdz 5 gadu vecumam, tomēr minētā informācija ir saistīta ar aktīvo vielu, montelukastu.

Nav paredzams, ka SINGULAIR varētu ietekmēt Jūsu spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, tomēr individuāla atbildes reakcija var atšķirties. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par noteiktām SINGULAIR blakusparādībām (kā reibonis un miegainība), kas varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. KĀ LIETOT SINGULAIR

- Šīs zāles bērniem jālieto vecāku uzraudzībā. Jūsu bērnam jālieto SINGULAIR katru vakaru.
- Tas jālieto pat tad, ja Jūsu bērnam nav simptomi vai ja viņam ir akūta astmas lēkme.
- Vienmēr lieciet bērnam lietot SINGULAIR tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.
- Jālieto iekšķīgi.

Bērniem no 6 mēnešu līdz 5 gadu vecumam:

Viena SINGULAIR 4 mg granulu paciņa jālieto iekšķīgi katru vakaru.

Ja Jūsu bērns lieto SINGULAIR, pārliecinieties, lai bērns nesaņem kādas citas zāles, kas satur to pašu aktīvo vielu montelukastu.

Bērniem no 6 mēnešu līdz 2 gadu vecumam pieejamas SINGULAIR 4 mg granulas.

Lietošanai bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam pieejamas SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes un 4 mg granulas. SINGULAIR 4 mg granulas neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par 6 mēnešiem.

Kā ir jādod SINGULAIR granulas bērnam

- Neatveriet paciņu, pirms neesat gatavi to uzreiz lietot.
- SINGULAIR granulas bērnam var dot:
 - vai nu tieši mutē;
 - VAI arī iejaucot karotē mīksta, vēsa vai istabas temperatūras ēdiena (piemēram, ābolu biezenī, saldējumā, burkānu vai rīsu biezeni).
- Sajauciet visu vienas SINGULAIR granulu paciņas saturu ar tējkaroti auksta vai istabas temperatūras mīksta ēdiena, pārliecinoties, ka visa deva tiek ieviesta ēdienā..

- Pārliecinieties, ka bērns nekavējoties (15 minūšu laikā) izlietojis visu karotes saturu ar SINGULAIR granulām (iejauktām ēdienā). IEVĒROJIET: Ja SINGULAIR granulas ir iejauktas ēdienā, tās nedrīkst uzglabāt vēlākam laikam.
- SINGULAIR granulas nav paredzēts izšķīdināt šķidrumā. Tomēr Jūsu bērns drīkst padzerties pēc tam kad SINGULAIR granulu ir norītas.
- SINGULAIR granulas var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Jā Jūsu bērns ir lietojis SINGULAIR vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar sava bērna ārstu.

Vairumā pārdozēšanas gadījumu netika ziņots par blakusparādībām. Pieaugušajiem un bērniem pārdozēšanas gadījumā visbiežāk novērotie simptomi bija sāpes vēderā, miegainība, slāpes, galvassāpes, vemšana un hiperaktivitāte.

Jā Jūs esat aizmirsis iedot SINGULAIR savam bērnam

Mēģiniet lietot SINGULAIR saskaņā ar ārsta norādījumiem. Tomēr, ja bērns izlaidis devu, pēc tam turpiniet ierasto lietošanas shēmu – viena paciņa vienu reizi dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Jā Jūsu bērns pārtrauc lietot SINGULAIR

SINGULAIR ārstē Jūsu bērna astmu tikai tad, ja viņš to lieto pastāvīgi.

Ir svarīgi, ka Jūsu bērns turpina SINGULAIR lietošanu tik ilgi, cik bērna ārsts to ir nozīmējis. Tas palīdzēs kontrolēt Jūsu bērna astmu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, SINGULAIR var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos ar SINGULAIR 4 mg granulām visbiežāk novērotās blakusparādības (novēroja vismaz 1 no 100 pacientiem un mazāk nekā 1 no 10 ārstētiem bērniem), kas tika saistītas ar SINGULAIR lietošanu, bija:

- caureja,
- castiprināta aktivitāte,
- astma,
- sausa un niezoša āda,
- izsitumi.

Papildus tam klīniskajos pētījumos ar SINGULAIR 10 mg apvalkotajām tabletēm un 5 mg vai 4 mg košļājamām tabletēm tika ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- sāpes vēderā,
- galvassāpes,
- slāpes.

Parasti tās bija vieglas un biežāk tika novērotas pacientiem, kuri lietoja SINGULAIR, nevis placebo (tabletes, kas nesatur aktīvo vielu).

Pēc zāļu reģistrācijas vēl ir ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- alerģiskas reakcijas, ieskaitot izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu; nieze un nātrene;

- nogurums, nemiers, uzbudināmība, tai skaitā agresīva uzvedība, aizkaitināmība, trīce, depresija, tieksme uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi (ļoti retos gadījumos), reibonis, miegainība, halucinācijas, murgaini sapņi, tai skaitā nakts murgi un nemierīgs miegs, durstīšanas sajūta vai samazināta jutība, krampji;
- savārgums, locītavu vai muskuļu sāpes, muskuļu krampji, sausa mute, slikta dūša, vemšana, gremošanas traucējumi, caureja, hepatīts;
- pastiprināta nosliece uz asiņošanu un zilumu veidošanos, cieti, sarkani mezgliņi zem ādas, visbiežāk uz apakšstilbiem (mezglainā eritēma), sirdsklauves;
- tūska.

Astmas slimniekiem, kurus ārstēja ar montelukastu, ļoti retos gadījumos novēroja tādu simptomu kombināciju kā gripai līdzīgu slimību, sāpes un durstošu sajūtu vai notirpumu rokās un kājās, plaušu simptomu paasināšanos un/vai izsitumus (*Churg-Strauss* sindroms). Ja Jūsu bērnam ir viens vai vairāki šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu.

Vairāk informāciju par blakusparādībām jautājiēt ārstam vai farmaceitam. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SINGULAIR

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot SINGULAIR pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko SINGULAIR satur

- Aktīvā viela ir montelukasts. Katra paciņa granulu satur monteluksta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta.
- Citas sastāvdaļas ir: mannīts, hiproloze (E 463) un magnija stearāts.

SINGULAIR ārējais izskats un iepakojums

SINGULAIR 4 mg granulas ir baltā krāsā.
Kastīšu iepakojumā pa 7, 20, 28, 30 paciņām.
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

{Aizpilda nacionāli}

Ražotājs

{Aizpilda nacionāli}

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Bulgārijā, Kiprā, Igaunijā, Somijā, Vācijā, Grieķijā, Īslandē, Īrijā, Itālijā, Latvijā, Lietuvā, Luksemburgā, Maltā, Norvēģijā, Portugālē, Rumānijā, Slovēnijā, Spānijā, Zviedrijā, Lielbritānijā

SINGULAIR

Itālijā

MONTEGEN

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {DD.MM.YYYY.}

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes montelukastum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir SINGULAIR un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms SINGULAIR lietošanas
3. Kā lietot SINGULAIR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt SINGULAIR
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR SINGULAIR UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

SINGULAIR ir leikotriēnu receptoru antagonists, kas bloķē vielas, ko sauc par leikotriēniem. Leikotriēni plaušās izraisa elpceļu sašaurināšanos un tūsku. Nobloķējot leikotriēnus, SINGULAIR samazina astmas simptomus un palīdz novērst astmas lēkmes.

Ārsts ir izrakstījis SINGULAIR, lai ārstētu Jūsu bērna astmu, tai skaitā lai novērstu astmas dienas un nakts simptomus.

- SINGULAIR lieto 2 līdz 5 gadus vecu pacientu ārstēšanai, kurus nevar pietiekoši kontrolēt ar lietotajiem medikamentiem un kuriem nepieciešama papildus ārstēšana.
- SINGULAIR var arī lietot kā alternatīvu inhalējamo kortikosteroīdu terapijai 2 līdz 5 gadus veciem pacientiem, kuri astmas ārstēšanai nesen nav lietojuši iekšķīgi lietojamus kortikosteroīdus un kuri pierādījuši, ka nespēj lietot inhalējamus kortikosteroīdus.
- SINGULAIR arī palīdz aizsargāt elpceļus no sašaurināšanās fiziskas slodzes laikā pacientiem, kuri vecāki par 2 gadiem.

Ārsts noteiks kā jālieto SINGULAIR, atkarībā no simptomiem un Jūsu bērna astmas smaguma pakāpes.

Kas ir astma?

Astma ir hroniska plaušu slimība.

Astmai ir raksturīgi:

- Sašaurināti elpceļi, kas apgrūtina elpošanu. Dažādu apstākļu ietekmē sašaurinājums var pieaugt vai mazināties.
- Pastiprināts elpceļu jutīgums uz dažādiem faktoriem, piemēram, cigarešu dūmiem, putekšņiem vai aukstu gaisu vai fizisko slodzi.
- Elpceļu pietūkums (iekaisums).

Astmas simptomi ir: klepus, sēkšana un smaguma sajūta krūtīs.

2. PIRMS SINGULAIR LIETOŠANAS

Pastāstiet ārstam par jebkādam medicīniskām problēmām vai alerģijām, kas ir vai ir bijušas Jūsu bērnam.

Nedodiet SINGULAIR savam bērnam šādos gadījumos

- ja bērnam ir alerģija (paaugstināta jutība) pret montelukastu vai kādu citu SINGULAIR sastāvdaļu (skatīt 6. apakšpunktu SĪKĀKA INFORMĀCIJA).

Īpaša piesardzība, lietojot SINGULAIR, nepieciešama šādos gadījumos

- Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jūsu bērnam paasinās astma vai kļūst grūtāk elpot.
- SINGULAIR iekšķīgai lietošanai nav paredzēts akūtu astmas lēkmju ārstēšanai. Ja Jūsu bērnam ir lēkme, rīkojieties saskaņā ar ārsta norādījumiem. Vienmēr nēsājiet līdz bērna inhalējamo medikamentu, ko lietot astmas lēkmes gadījumā.
- Ir svarīgi, lai Jūsu bērns lietotu visus pretastmas medikamentus, ko ārsts izrakstījis. SINGULAIR nedrīkst lietot citu pretastmas līdzekļu, ko ārsts Jūsu bērnam izrakstījis, vietā.
- Ja Jūsu bērns lieto pretastmas medikamentus un viņam attīstās sekojošo simptomu kombinācija: gripai līdzīga slimība, sāpes un durstoša sajūta vai notīrums rokās vai kājās, plaušu simptomu paasināšanās un/vai izsitumi, Jums par tiem jāpastāsta ārstam.
- Jūsu bērns nedrīkst lietot acetilsalicilskābi (aspirīnu) vai pretiekaisuma līdzekļus (zināmus arī kā nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi vai NPL), ja viņa astma paasinās.

Citu zāļu lietošana

Dažas zāles var ietekmēt SINGULAIR iedarbību vai SINGULAIR var ietekmēt citu zāļu, kuras lieto Jūsu bērns, iedarbību.

Lūdzu pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lieto vai pēdējā laikā ir lietojis Jūsu bērns, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet ārstam, ja pirms SINGULAIR lietošanas uzsākšanas Jūsu bērns ir lietojis zemāk uzskaitītās zāles:

- fenobarbitālu (lieto epilepsijas ārstēšanai),
- fenitoīnu (lieto epilepsijas ārstēšanai),
- rifampicīnu (lieto tuberkulozes un dažu citu infekciju ārstēšanai).

SINGULAIR lietošana kopā ar uzturu

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes nedrīkst lietot vienlaikus ar pārtikas produktiem; tās jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Šajā apakšpunktā norādītā informācija nav piemērojama SINGULAIR 4 mg košļājamām tabletēm, jo tās paredzētas lietošanai bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam, tomēr minētā informācija ir saistīta ar aktīvo vielu, montelukastu.

Lietošana grūtniecības periodā

Sievietēm grūtniecības laikā vai tām, kuras plāno grūtniecību, jākonsultējas ar savu ārstu pirms uzsākt SINGULAIR lietošanu. Ārsts novērtēs, vai Jūs varat lietot SINGULAIR grūtniecības periodā.

Lietošana zīdīšanas periodā

Nav zināms, vai SINGULAIR nonāk mātes pienā. Jums jākonsultējas ar savu ārstu pirms SINGULAIR terapijas uzsākšanas, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šajā apakšpunktā norādītā informācija nav piemērojama SINGULAIR 4 mg košļājamām tabletēm, jo tās paredzētas lietošanai bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam, tomēr minētā informācija ir saistīta ar aktīvo vielu, montelukastu.

Nav paredzams, ka SINGULAIR varētu ietekmēt Jūsu spējas vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, tomēr individuāla atbildes reakcija var atšķirties. Ļoti retos gadījumos ir ziņots par noteiktām SINGULAIR blakusparādībām (kā reibonis un miegainība), kas varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Svarīga informācija par kādu no SINGULAIR sastāvdaļām

SINGULAIR košļājamās tabletes satur aspartāmu, fenilalanīna avotu. Ja Jūsu bērnam ir fenilketonūrija (reta, iedzimta vielmaiņas slimība), Jums jāievēro, ka katra 4 mg košļājamā tablete satur fenilalanīnu (0,674 mg fenilalanīna vienā 4 mg košļājamā tabletē).

3. KĀ LIETOT SINGULAIR

- Šīs zāles bērniem jālieto vecāku uzraudzībā. Bērniem, kuri nevar lietot košļājamās tabletes, ir pieejama granulu zāļu forma.
- Jūsu bērnam jālieto tikai viena SINGULAIR tablete vienu reizi dienā, kā norādījis ārsts.
- Tā jālieto pat tad, ja Jūsu bērnam nav simptomu vai ja viņam ir akūta astmas lēkme.
- Vienmēr lieciet bērnam lietot SINGULAIR tieši tā, kā ārsts Jums stāstījis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet Jūsu bērna ārstam vai farmaceitam.
- Jālieto iekšķīgi.

Bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam:

Viena 4 mg košļājamā tablete dienā, kas jālieto vakarā. SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes nedrīkst lietot ēšanas laikā, tās jālieto vismaz 1 stundu pirms vai 2 stundas pēc ēšanas.

Ja Jūsu bērns lieto SINGULAIR, pārliecinieties, lai bērns nesaņem kādas citas zāles, kas satur to pašu aktīvo vielu montelukastu.

Lietošanai bērniem no 2 līdz 5 gadu vecumam pieejamas SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes un 4 mg granulas.

Lietošanai bērniem no 6 līdz 14 gadu vecumam pieejamas SINGULAIR 5 mg košļājamās tabletes. SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par 2 gadiem.

Ja Jūsu bērns ir lietojis SINGULAIR vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar sava bērna ārstu.

Vairumā pārdozēšanas gadījumu netika ziņots par blakusparādībām. Pieaugušajiem un bērniem pārdozēšanas gadījumā visbiežāk novērotie simptomi bija sāpes vēderā, miegainība, slāpes, galvassāpes, vemšana un hiperaktivitāte.

Jā Jūs esat aizmirsis iedot SINGULAIR savam bērnam

Mēģiniet lietot SINGULAIR saskaņā ar ārsta norādījumiem. Tomēr, ja bērns izlaidis devu, pēc tam turpiniet ierasto lietošanas shēmu – viena tablete vienu reizi dienā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Jā Jūsu bērns pārtrauc lietot SINGULAIR

SINGULAIR ārstē Jūsu bērna astmu tikai tad, ja viņš to lieto pastāvīgi. Ir svarīgi, ka Jūsu bērns turpina SINGULAIR lietošanu tik ilgi, cik bērna ārsts to ir nozīmējis. Tas palīdzēs kontrolēt Jūsu bērna astmu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šī produkta lietošanu, jautājiet bērna ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, SINGULAIR var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Klīniskajos pētījumos ar SINGULAIR 4 mg košļājamām tabletēm visbiežāk novērotās blakusparādības (novēroja vismaz 1 no 100 pacientiem un mazāk nekā 1 no 10 ārstētiem bērniem), kas tika saistītas ar SINGULAIR lietošanu, bija:

- sāpes vēderā,
- slāpes.

Papildus tam, klīniskajos pētījumos ar SINGULAIR 10 mg apvalkotajām tabletēm un 5 mg košļājamām tabletēm tika ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- galvassāpes.

Parasti tās bija vieglas un biežāk tika novērotas pacientiem, kuri lietoja SINGULAIR, nevis placebo (tabletes, kas nesatur aktīvo vielu).

Pēc zāļu reģistrācijas vēl ir ziņots par sekojošām blakusparādībām:

- alerģiskas reakcijas, ieskaitot izsitumus, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkumu, kas var apgrūtināt elpošanu vai rīšanu; nieze un nātrene;
- nogurums, nemiers, uzbudināmība, tai skaitā agresīva uzvedība, aizkaitināmība, trīce, depresija, tieksme uz pašnāvību un pašnāvības mēģinājumi (ļoti retos gadījumos), reibonis, miegainība, halucinācijas, murgaini sapņi, tai skaitā nakts murgi un nemierīgs miegs, durstīšanas sajūta vai samazināta jutība, krampji;
- savārgums, locītavu vai muskuļu sāpes, muskuļu krampji, sausa mute, slikta dūša, vemšana, gremošanas traucējumi, caureja, hepatīts;
- pastiprināta nosliece uz asiņošanu un zilumu veidošanos, cieti, sarkani mezglīņi zem ādas, visbiežāk uz apakšstilbiem (mezglainā eritēma), sirdsklauves;
- tūska.

Astmas slimniekiem, kurus ārstēja ar montelukastu, ļoti retos gadījumos novēroja tādu simptomu kombināciju kā gripai līdzīgu slimību, sāpes un durstošu sajūtu vai notirpumu rokās un kājās, plaušu simptomu paasināšanos un/vai izsitumus (*Churg-Strauss* sindroms). Ja Jūsu bērnam ir viens vai vairāki šie simptomi, nekavējoties informējiet ārstu.

Vairāk informāciju par blakusparādībām jautājiet ārstam vai farmaceitam. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt bērna ārstam vai farmaceitam.

5. KĀ UZGLABĀT SINGULAIR

- Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- Nelietot SINGULAIR pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.
- Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicāiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko SINGULAIR satur

- Aktīvā viela ir montelukasts. Katra tablete satur monteluksta nātrija sāli, kas atbilst 4 mg montelukasta.
- Citas sastāvdaļas ir:

Mannīts, mikrokristāliskā celuloze, hiproloze (E 463), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), kroskarmelozes nātrija sāls, ķiršu aromatizators, aspartāms (E 951) un magnija stearāts.

SINGULAIR ārējais izskats un iepakojums

SINGULAIR 4 mg košļājamās tabletes ir rozā krāsā, ovālas, abpusēji izliektas, ar iegravētu "SINGULAIR" vienā pusē un "MSD 711" otrā pusē.

Blisteri (bez nedēļu dienu apzīmējuma), iepakojumā pa: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 un 200 tabletēm.

Blisteri (ar reizes devu kontūrligzdā), iepakojumā pa: 49, 50 un 56 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

{Aizpilda nacionāli}

Šis medicīniskais produkts Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Austrija, Beļģija, Bulgārija, Kipra, Čehijas Republika, Dānija, Igaunija, Somija, Vācija, Grieķija, Ungārija, Īslande, Īrija, Itālija, Latvija, Lietuva, Luksemburga, Malta, Nīderlande, Norvēģija, Polija, Portugāle, Rumānija, Slovēnija, Slovākijas Republika, Spānija, Zviedrija, Lielbritānija

SINGULAIR

Šī lietošanas instrukcija akceptēta {DD.MM.YYYY.}

Ražotājs

{Aizpilda nacionāli}