

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITISTÄ, HAKIJOISTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Itävalta	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Itävalta	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Belgia	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Bulgaria	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgaria	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Kypros	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	SINGULAIR	4 mg	Rakeet	Suun kautta	

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Kypros	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Tsekki	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Tanska	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Viro	Singulair Mini 4mg	4mg	Rakeet	Suun kautta	
Viro	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Viro	Singulair 4mg	4mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Suomi	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Alankomaat	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Saksa	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Saksa	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Kreikka	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Kreikka	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Kreikka	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Unkari	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Unkari	Singulair	4mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Islanti	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Iso-Britannia	Singulair Paediatric	4mg	Rakeet	Suun kautta	

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Irlanti	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Iso-Britannia	Singulair Paediatric	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Italia	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Italia	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italia	SINGULAIR	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Italy	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italia	MONTEGEN	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Latvia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Rakeet	Suun kautta	

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Latvia	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Latvia	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Liettua	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Liettua	SINGULAIR MINI	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Liettua	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Liettua	SINGULAIR	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Luxemburg	Merck Sherp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgia	SINGULAIR MINI	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussels Belgia	SINGULAIR	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Iso-Britannia	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Rakeet	Suun kautta	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Iso-Britannia	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Alankomaat	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Alankomaat	Singulair Kleuter	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Norja	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Puola	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Puola	SINGULAIR 4	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Portugali	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugali	Singulair Infantil	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Romania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Romania	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zrncă	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Slovenia	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenia	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Slovakia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Alankomaat	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Määrä (pitoisuus)</u>
Espanja	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Espanja	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Espanja	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Espanja	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Rakeet	Suun kautta	
Ruotsi	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Alankomaat	Singulair	4 mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Iso-Britannia	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Rakeet	Suun kautta	
Iso-Britannia	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Iso-Britannia	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Purutabletit	Suun kautta	4 mg

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA SINGULAIR JA SEN LIITÄNNÄISNIMIÄ (KS. LIITE I)

Kyseessä olevan lausuntopyyntömenettelyn tarkoitus oli yhtenäistää Singulair 4 mg:n purutablettien ja 4 mg:n suun kautta otettavien rakeiden valmistetiedot sekä käyttöaiheet 2–5-vuotiaille sekä 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoille lapsille, jotka oli jo hyväksytty tunnustamismenettelyissä, joissa Suomi oli viitejäsenvaltio. Tämän lausuntopyyntömenettelyn yhteydessä myyntiluvan haltijan päivittämä moduuli 3 päivitettiin CTD-muotoon.

Singulair-valmisteiden vaikuttava aine on natriummontelukasti. Se on leukotrieeni-1-reseptorin antagonist. Natriummontelukastia on käytetty lisähoitona (yhdessä hengitettävien steroidien kanssa) ja räsituksen aiheuttaman bronkokonstriktion (keuhkoputkien supistumisen) ehkäisyyn.

Lapsille tarkoitettuja valmisteita (4 mg:n purutabletit ja 4 mg:n suun kautta otettavat rakeet) on ollut saatavilla vuodesta 2000 (purutabletit) ja 2002 (rakeet) lähtien. Vuodesta 2002 lähtien tunnustamismenettelyissä mainitaan myös yksilääkehoitona annettavat 4 milligramman valmisteet lapsille lievän astman poikkeustapauksissa, eli valmisteet, joita annetaan silloin, kun hengitettäviä kortikosteroideja ei voida käyttää.

Singulair 4 mg:n purutabletteja on ollut saatavilla kaikissa EU:n nykyisissä jäsenvaltioissa (myös Islannissa ja Norjassa) Ranskaa lukuun ottamatta tunnustamismenettelyssä vuonna 2000 annetun myyntiluvan jälkeen. Singulair 4 mg:n suun kautta otettavia rakeita varten annettiin myyntilupa 16 jäsenvaltiossa (ei AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) tunnustamismenettelyssä vuonna 2002. Myös Islanti ja Norja ovat myöntäneet myyntiluvan tälle valmisteelle.

Laatu

Myyntiluvan haltija toimitti yhtenäistetyt moduulit 3 CTD-muodossa valmisteista Singulair 4 mg:n rakeet ja 4 mg:n purutabletit. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti ehdotuksen valmisteyhteenvedon ja pakkausmerkintöjen yhtenäistetyistä kemiallisista ja farmaseuttisista tiedoista koskevista osista.

Valmisteyhteenvedojen yhtenäistäminen

Myyntiluvan haltija valitsi osat, joissa esiintyi merkittäviä poikkeamia ja jotka kuuluivat yhtenäistämisen piiriin lausuntopyyntömenettelyn kautta. Kaikki muut valmisteyhteenvedojen osat yhtenäistetään tunnustamismenettelyn hyväksynnän perusteella.

Yhtenäistettäväksi esitettiin seuraavia valmisteyhteenvedojen osia: 4.1 Käyttöaiheet, 4.2 Annostus ja antotapa, 4.3 Vasta-aiheet, 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, 4.8 Haittavaikutukset ja 6.5 Kestoaika.

Myyntiluvan haltijan ehdottamat valmisteyhteenvedot olivat nk. vanhoissa jäsenvaltioissa sekä Kyproksessa ja Islannissa tunnustamismenettelyn kautta hyväksytyjä valmisteyhteenvedoja. Näissä valmisteyhteenvedoissa määritettyjä käyttöaiheita, jotka on hyväksytty useammassa jäsenvaltiossa, on rajoitettu eniten EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyistä käyttöaiheista.

Lisäksi viimeisin muutosmenettely päätettiin 10. syyskuuta 2007, ja tuolloin hyväksytyt valmisteyhteenvedot ovat myyntiluvan haltijan tässä lausuntopyyntömenettelyssä esittämien ehdotusten mukaiset.

Kliininen teho: Käyttö lisähoitona

Singulair on tarkoitettu astman hoitoon lisähoitona iältään 6 kuukaudesta 5 vuoteen vanhoilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan hengitettävillä kortikosteroideilla ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvin hallintaan tarvittaessa otettavilla lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla.

Hakija / myyntiluvan haltija toimitti 4 mg:n suun kautta otettavien rakeiden käyttöaihetta iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoilla lapsilla tukevaa dokumentaatiota, joka perustuu farmakokineettisiin tietoihin (PN 136/138) ja samansuuntaisiin tietoihin turvallisuudesta (PN 176). Lisäksi hakija / myyntiluvan haltija toimitti dokumentaatiota, joka tuki laajentamista tähän ikäryhmään vanhemmilla lapsilla (2–5-vuotiaat ja 6–14-vuotiaat) osoitetun tehon perusteella ICH E11 -ohjeiden mukaan. Lisäksi esitettiin tehoa koskevat raportit kahdesta kliinisestä tutkimuksesta (P176 ja P072-02; kaksoissokkoutettuja, satunnaistettuja, lumelääkekontrolloituja rinnakkaisryhmätutkimuksia), jotka koskivat sekä 4 mg:n suun kautta otettavia rakeita että purutabletteja. Montelukastia saaneella ryhmällä havaittiin parannusta astman muuttujissa lumelääkettä saaneeseen ryhmään verrattuna. Montelukastin teho astmaan oli vaatimaton, mutta se oli yhdenmukainen kaikkien muuttujien kohdalla ja samansuuntainen kuin aikuisilla ja vanhemmilla lapsilla tehdyistä tutkimuksista saadut tulokset.

Hakija / myyntiluvan haltija viittasi myös alkuperäiseen hakemukseen, joka koski 10 mg:n kalvopäällysteistä tablettia ja 5 mg:n purutablettia. Tässä hakemuksessa esitettiin tulokset kahdesta lumelääkekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta yli 1 600 aikuisella potilaalla, joilla oli lievä tai keskivaikea astma. Montelukastin (10 mg kerran vuorokaudessa ennen nukkumaan menoa) osoitettiin parantavan hengitystoimintoja, vähentävän astman oireita ja beeta-agonistin käyttöä sekä parantavan elämänlaatua lumelääkkeeseen verrattuna. Kolmessa vaikuttavalla aineella kontrolloidussa tutkimuksessa (active-controlled studies), joihin osallistui lähes 1 000 aikuista potilasta, joilla oli lievä tai keskivaikea astma, montelukastin (10 mg kerran vuorokaudessa) tehon osoitettiin olevan parempi kuin lumelääkkeellä saavutettu teho, mutta heikompi kuin hengitettävällä beklometasonidipropionaatilla (400 µg vuorokaudessa) saavutettu teho.

Hakija / myyntiluvan haltija viittasi myös alkuperäiseen hakemukseen, joka koski 5 mg:n purutablettia, jossa esitettiin 336 lapsipotilaalla (6–14-vuotiaita) tehdyn tutkimuksen tulokset. Montelukastilla (5 mg kerran vuorokaudessa) osoitettiin olevan voimakkaampi astman oireita ehkäisevä vaikutus kuin lumelääkkeellä. Tietoja ei kuitenkaan esitetty tutkimuksista, joissa montelukastia olisi verrattu lapsipotilailla käytössä oleviin hoitoihin.

6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhojen lasten hoidosta saatujen tehoa koskevien tietojen ei katsottu antavan vahvaa näyttöä. Tämän vuoksi CHMP pyysi hakijaa / myyntiluvan haltijaa antamaan osassa 4.2 tarkemmat ohjeet siitä, miten hoidon tehoa tulee seurata ja arvioida. Lopulta hyväksyttiin seuraava muutos Singulair 4 mg:n suun kautta otettavien rakeiden valmisteyhteenvedon osaan 4.2:

Jatkuvaa astmaa sairastavilla iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoilla lapsilla tehdyistä kliinisistä kokeista on saatu vain rajallisesti tehoa koskevia tietoja. Potilaiden vaste montelukastiin on arvioitava 2–4 viikon kuluttua. Hoito on keskeytettävä, jos hoitovastetta ei havaita.

Singulair 4 mg:n suun kautta otettavien rakeiden valmisteyhteenvedon osaan 4.4 tehtiin myös muutos lisäämällä siihen seuraava sanamuoto:

Jatkuvan astman diagnoosin hyvin nuorilla lapsilla (iältään 6 kuukautta – 2 vuotta) saa tehdä vain lastenlääkäri tai keuhkotautilääkäri.

Pitkän harkinnan jälkeen CHMP päätti, että kliiniset tiedot, jotka tukevat lisähoitoa hyvin nuorilla lapsilla, ovat riittävät hyväksymistä varten, kun otetaan huomioon, että tämä valmiste on hyväksytty käytettäväksi iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoilla lapsilla noin 52 maassa, mukaan lukien 17 jäsenvaltiota Euroopan unionin (EU) 27 jäsenvaltiosta (myyntilupa annettu ensimmäisen kerran vuonna 2002) sekä Islanti ja Norja. Suuntaa antavassa äänestyksessä hakijan / myyntiluvan haltijan suullisen selvityksen jälkeen suurin osa CHMP:n jäsenistä (26+2 kyllä-ääntä, 3 ei-ääntä) puolsi hakijan / myyntiluvan haltijan ehdottaman käyttöaiheen hyväksymistä, mukaan lukien hyvin nuorten (iältään 6 kuukautta – 2 vuotta) potilaiden hoito, kun jatkuvan astman diagnoosi on tehty.

Tämän vuoksi CHMP hyväksyi seuraavan ehdotetun käyttöaiheen 4 mg:n purutableteille:

SINGULAIR on tarkoitettu astman hoitoon lisähoitona sellaisille 2–5-vuotiaille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan hengitettävillä kortikosteroideilla ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvin hallintaan tarvittaessa otettavilla lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla.

CHMP hyväksyi seuraavan ehdotetun käyttöaiheen 4 mg:n suun kautta otettaville rakeille:

SINGULAIR on tarkoitettu astman hoitoon lisähoitona sellaisille iältään 6 kuukaudesta 5 vuoteen vanhoille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan hengitettävillä kortikosteroideilla ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvin hallintaan tarvittaessa otettavilla lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla.

Kliininen teho: Astman yksilääkehoito

Singulairia voidaan käyttää myös pieninä annoksina (4 mg:n suun kautta otettavat rakeet ja purutabletit: 2–5-vuotiailla) hengitettävien kortikosteroidien vaihtoehtona potilailla, joilla on lievä jatkuva astma, mutta eivät ole äskettäin saaneet suun kautta otettavan kortikosteroidin käyttöä edellyttäneitä vakavia astmakohtauksia ja joista on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja.

Yksilääkehoidon käyttöaihetta tukemaan esitettiin kaksi pitkäaikaista tutkimusta. Kumpikin tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu rinnakkaisryhmätutkimus. Tutkimus P910 (hoidon kesto 52 viikkoa) tehtiin 6–14-vuotiailla potilailla ja tutkimus P907 tehtiin 2–6-vuotiailla potilailla. P910-tutkimuksen tulokset osoittavat, että montelukastilla voidaan saavuttaa lapsen lievän jatkuvan astman hoidossa yhtä hyvä hyöty-riskisuhde kuin hengitettävällä flutikasonilla. Montelukastin hoitoteho on pienempi kuin flutikasonilla saavutettava hoitoteho, mutta ero on niin pieni, ettei se ole kliinisesti merkittävä. Lisäksi ero korvautuu paremmalla hoitoon sitoutumisella, sillä montelukasti otetaan kerran vuorokaudessa suun kautta, kun taas flutikasoni otetaan hengittämällä kahdesti vuorokaudessa. Montelukastin etu on myös se, ettei se vaikuta kasvunopeuteen. P907-tutkimuksen tulokset osoittivat montelukastin olevan lumelääkettä tehokkaampi.

Koska tiedot valmisteen tehosta 2-vuotiaita nuoremmilla potilailla tässä käyttöaiheessa olivat puutteelliset, CHMP konsultoi pediatriasta komiteaa (PDCO) vanhemmilla lapsipotilailla tehdyistä tutkimuksista saatujen tietojen ekstrapoloimista montelukastin turvallisuuden ja tehon arvioimiseksi hyvin nuorilla lapsipotilailla. Pediatrinen komitea teki päätöksensä GINAn vuoden 2006 pediatrian käsikirjan ja asiantuntijalausuntojen perusteella. Pediatrinen komitea päätti, että koska iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoja astmaa sairastavia potilaita koskevia kliinisiä tietoja on vähän, farmakokineettisiä tietoja ei voi ekstrapoloida sellaisista iältään 2–5-vuotiaista potilaista, joilla on diagnosoitu astma, koskemaan nuorempia, iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen vanhoja potilaita, joilla on samoja astman oireita. Nuoremmassa ikäryhmässä havaittu hengityksen vinkuminen saattaa johtua useista eri syistä (virusinfektio, RS-bronkioliitti tai klassisen astman varhaisvaiheen oireet). Tämän vuoksi pediatrinen komitea esitti, että on tehtävä tutkimuksia, joilla määritetään tarkasti potilasryhmä, jolle natriummontelukastia voidaan antaa lievän jatkuvan astman hoitoon.

Hakija / myyntiluvan haltija haluaa kuitenkin vain säilyttää montelukastin käyttöaiheen lievän tai keskivaikean jatkuvan astman yksilääkehoitona 2–5-vuotiailla lapsilla. Tämän vuoksi CHMP hyväksyi seuraavan ehdotetun käyttöaiheen 4 mg:n purutableteille ja 4 mg:n suun kautta otettaville rakeille:

Singulairia voidaan käyttää myös pieninä annoksina hengitettävien kortikosteroidien vaihtoehtona 2–5-vuotiailla potilailla, joilla on lievä jatkuva astma, jotka eivät ole äskettäin saaneet suun kautta otettavan kortikosteroidin käyttöä edellyttäneitä vakavia astmakohtauksia ja joista on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja.

Kliininen teho: Rasituksen aiheuttama astma

Singulair on tarkoitettu myös astman ehkäisyyn silloin, kun hallitseva tekijä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

Kaksoissokkoutetuissa, satunnaistetuissa tutkimuksissa on myös osoitettu, että montelukastilla voidaan osoittaa olevan rasituksen aiheuttamaa astmaa ehkäisevä vaikutus aikuisilla. Vaikutus havaittiin hoidon jatkuessa 12 viikkoa. Vaikutuksessa ei havaittu sukupuoleen tai rotuun liittyviä eroja. Pienessä tutkimuksessa, johon osallistui 27 lapsipotilasta, osoitettiin myös, että montelukasti vaikuttaa suojaavan lapsipotilaita rasituksen aiheuttamalta keuhkoputkien supistumiselta. Tämä käyttöaihe nuorempien lapsipotilaiden osalta perustuu pääasiassa näihin tietoihin, kun otetaan huomioon montelukastin farmakokinetiikka (nopea imeytyminen) ja aikuisia koskevat tiedot, jotka osoittavat vaikutuksen alkavan nopeasti.

Astman aiheuttamaa toimintarajoitusta on vaikea arvioida hyvin nuorilla lapsilla (iältään alle 2-vuotiailla). Tämän vuoksi hakija / myyntiluvan haltija muutti käyttöaihetta niin, että siinä viitataan vain 2-vuotiaisiin tai sitä vanhempiin lapsiin. 4 mg:n purutablettien ja 4 mg:n suun kautta otettavien rakeiden lopullinen muutettu käyttöaihe on seuraava:

Singulair on tarkoitettu myös astman ehkäisyyn 2-vuotiailla ja sitä vanhemmillä potilailla, kun hallitseva tekijä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

Lisäksi CHMP pyysi hakijaa / myyntiluvan haltijaa antamaan osassa 4.2 tarkemmat ohjeet siitä, miten hoidon tehoa tulee seurata ja arvioida. Tämän vuoksi osaan 4.2 hyväksyttiin seuraava sanamuoto, joka koskee 4 mg:n purutabletteja ja 4 mg:n suun kautta otettavia rakeita:

SINGULAIR astman ehkäisyyn 2–5-vuotiailla potilailla, kun hallitseva tekijä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

2–5-vuotiailla rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen saattaa olla ensisijainen jatkuvan astman ilmenemismuoto, joka edellyttää hoitoa hengitettävillä kortikosteroideilla. Potilaat on arvioitava 2–4 viikon kestäneen montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toista hoitomenetelmää.

PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN, PAKKAUSMERKINTÖJEN JA PAKKAUSSELOSTEEN MUUTTAMISELLE

Ottaen huomioon, että

- lausuntopyyntömenettely koskee valmisteyhteenvetojen, pakkausmerkintöjen, pakkausselosteen ja moduulin 3 yhtenäistämistä

- myyntiluvan haltijan ehdottamat valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät, pakkausseloste ja moduuli 3 on arvioitu toimitetun aineiston ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella

- CHMP päätti, että myyntilupa voidaan yhtenäistää valmisteella Singulair 4 mg:n rakeet (aiemmin suun kautta otettavat rakeet) 6 kuukaudesta 5 vuoteen vanhoille potilaille seuraavien käyttöaiheiden osalta:

- SINGULAIR on tarkoitettu astman hoitoon lisähoitona sellaisille 6 kuukaudesta 5 vuoteen vanhoille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan hengitettävillä kortikosteroideilla ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvin hallintaan tarvittaessa otettavilla lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla
- SINGULAIRia voidaan käyttää myös pieninä annoksina hengitettävien kortikosteroidien vaihtoehtona 2–5-vuotiailla potilailla, joilla on lievä jatkuva astma, jotka eivät ole äskettäin saaneet suun kautta otettavan kortikosteroidin käyttöä edellyttäen vakavia astma-kohtauksia ja joista on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. osa 4.2)

- SINGULAIR on tarkoitettu myös astman ehkäisyyn 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun hallitseva tekijä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen

- CHMP päätti, että myyntilupa voidaan yhtenäistää valmisteella Singulair 4 mg:n purutabletit 2–5-vuotiaille potilaille seuraavien käyttöaiheiden osalta:

- SINGULAIR on tarkoitettu astman hoitoon lisähoitona sellaisille 2–5-vuotiaille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, joiden oireita ei saada riittävästi hallintaan hengitettävillä kortikosteroideilla ja joiden astmaa ei saada riittävän hyvin hallintaan tarvittaessa otettavilla lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla
- SINGULAIRia voidaan käyttää myös pieninä annoksina hengitettävien kortikosteroidien vaihtoehtona 2–5-vuotiailla potilailla, joilla on lievä jatkuva astma, jotka eivät ole äskettäin saaneet suun kautta otettavan kortikosteroidin käyttöä edellyttäneitä vakavia astmakohtauksia ja joista on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. osa 4.2)
- SINGULAIR on tarkoitettu myös astman ehkäisyyn 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, kun hallitseva tekijä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen

CHMP suositteli Singulairin ja sen rinnakkaisnimien (ks. liite I) myyntilupien muuttamista. Liitteessä III ovat valmisteyhteenvedot, pakkausmerkinnät ja pakkausseloste.

LIITE III

**VALMISTEYHTEENVETO,
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SINGULAIR 4 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi rakeita sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Valkoiset rakeet

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

SINGULAIR on tarkoitettu astman lisähoidoksi 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa.

SINGULAIRia voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2-5-vuotiaille, lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

SINGULAIR on myös tarkoitettu astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on annettava lapselle aikuisen valvonnassa. Vuorokausiannos 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n annospussi rakeita illalla. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle. Kroonista astmaa sairastaville 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisille lapsipotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tehoa koskevat tiedot ovat vähäiset. Montelukastihoidon vaste tulisi arvioida 2-4 viikon hoidon jälkeen. Hoito tulisi lopettaa, ellei vastetta ole. SINGULAIR 4 mg:n rakeita ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille.

SINGULAIR-rakeiden antaminen:

SINGULAIR-rakeet voidaan antaa joko sellaisinaan suoraan suuhun tai ne voidaan sekoittaa lusikalliseen kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa (esim. omenasosetta, jäätelöä, porkkanaa tai riisiä). Annospussi tulee avata vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Koko SINGULAIR-raeannos on käytettävä välittömästi annospussin avaamisen jälkeen (15 minuutin kuluessa). Ruokaan sekoitettuja SINGULAIR-rakeita ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. SINGULAIR-rakeita ei ole tarkoitus liuottaa nesteeseen ennen käyttöä. Potilas saa kuitenkin juoda nestettä lääkkeen ottamisen jälkeen. Ruokailuaikoja ei tarvitse ottaa huomioon SINGULAIR-rakeiden antamisessa potilaalle.

Yleissuositukset. SINGULAIR-valmisteon terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan SINGULAIR-lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana. Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä tytöille että pojille.

Singulair lievän kroonisen astman hoidossa pienannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pienannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville 2-5-vuotiaille lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astman oireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaali. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

SINGULAIR-valmisteen käyttö astman estohoitoon 2-5-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen:

2-5-vuotiaille potilailla hengitettävää kortikosteroidihoitoa vaativa krooninen astma voi ilmetä pääasiassa rasituksen aiheuttamana keuhkoputkien supistumisena. Potilaiden tila on arvioitava 2-4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toisenlaista hoitoa.

SINGULAIR-valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun SINGULAIR-valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4).

15-vuotiaiden ja tätä vanhempien aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti.

6-14-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana 5 mg:n purutabletti.

2-5-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana myös 4 mg:n purutabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lastentautien erikoislääkärin tai keuhkosairauksien erikoislääkärin on vahvistettava kroonista astmaa koskeva diagnoosi, kun kyseessä on kaikkein nuorimpaan ikäryhmään kuuluva lapsi (6 kuukauden – 2 vuoden ikäiset).

Potilaalle tulee antaa ohjeeksi, että peroraalista montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astmakohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla.

Akuutin astmakohtauksen ilmaantuessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista beeta-agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa montelukastiin äkillisesti.

Tutkimustietoa ei ole olemassa mahdollisuudesta pienentää tablettimuotoisen kortikosteroidin annosta, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tavallisesti, joskaan ei aina, tapaukset ovat liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromin P3A4 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4 -induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Maailmanlaajuisessa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu muutama epämuodostuma (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen SINGULAIRin ja epämuodostumien välillä.

SINGULAIRia voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Käyttö imetyksen aikana

Rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä erittykö montelukasti äidinmaitoon.

SINGULAIRia voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukasti ei oletettavasti vaikuta potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevista kliinisissä tutkimuksissa on ollut potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 vähintään 15-vuotiaasta aikuispotilasta
- 5 mg:n purutabletti noin 1750 6-14-vuotiaasta lapsipotilasta
- 4 mg:n purutabletti: 851 2-5-vuotiaasta lapsipotilasta
- 4 mg:n rakeet: 175 6 kuukauden - 2 vuoden ikäistä lapsipotilasta

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla yleisesti ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) ja yleisemmin kuin lumelääkityillä potilailla:

Elinjärjestelmä	Vähintään 15-vuotiaat aikuispotilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n=795)	Lapsipotilaat 6-14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus; n=201); (kaksi 56 viikon tutkimusta; n=615)	Lapsipotilaat 2-5-vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus; n=461) (yksi 48 viikon tutkimus (n=278))	Lapsipotilaat 0,5-2-vuotiaat (yksi 6 viikon tutkimus; n=175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astma
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu		vatsakipu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudokset				ekseema, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano	

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle määrälle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin aina kahteen vuoteen asti ja 6-14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä aina 12 kuukauteen asti. Yhteensä 502 2-5-vuotiaasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

Kun 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden lääkitystä jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti, turvallisuusprofiili ei muuttunut.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu valmisteen tultua kliiniseen käyttöön:

Veri ja imukudos: lisääntynyt verenvuototaipumus

Immuunijärjestelmä: yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia, eosinofiilien infiltraatio maksaan

Psyykkiset häiriöt: epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus psykomotorinen yliaktiivisuus (mm. ärtyisyys, levottomuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen ja vapina), depressio, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen

(suisidaalisuus) hyvin harvoin

Hermosto: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

Sydän: sydämentykytykset

Ruoansulatuselimistö: ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu

Maksa ja sappi: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen, kolestaattinen hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudokset: angioedeema, mustelmat, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, kyhmyryys

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus
Churg-Strauss-oireyhtymää (CSS) on raportoitu astmapotilailla hyvin harvinaisena montelukastihoiton aikana (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu aikuispotilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriölöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi R03D C03

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiilejä.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD₄:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuispotilailla ja 2-14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötasosta

10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammiolla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi merkitsevästi hengitystoimintaa plaseboon verrattuna (FEV₁-arvon muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamu-PEF-arvon muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä plaseboon verrattuna (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

6-14-vuotiaille lapsille, joilla oli lievä krooninen astma, tehtiin 12 kuukautta kestänyt tutkimus, jossa verrattiin montelukastin tehoa inhaloitavaan flutikasoniin. Tässä tutkimuksessa montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun mitattiin ensisijaisen päätetapahtuman eli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntymistä, jolloin ei tarvittu muuta astman hoitoa (rescue-free days, RFDs). RFD:ien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6:sta 84,0:än ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:än keskimäärin 12 kuukauden hoitjakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD:ien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8; 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta etukäteen määritetyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä.

Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitjakson aikana: FEV₁-arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV₁-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV₁-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).

Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:än ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:an. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astma-kohtaus (astma-kohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti ensiavussa tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).

Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

2-5-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitohoidosta (inhaloitua kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglykaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoitoa. Montelukasti paransi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita plaseboon verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä ja kortikosteroidihoitoa plaseboon verrattuna. Potilailla, jotka saivat montelukastia, oli enemmän oireettomia päiviä kuin plaseboa saavilla potilailla. Hoitovaste saatiin aikaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 2-5-vuotiaita lapsipotilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkitsevästi ($p \leq 0,001$) astman pahenemisvaiheiden vuosittaisesta määrää plaseboon verrattuna (1,60 pahenemisvaihetta montelukastilla ja 2,34 plasebolla), [astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa (suun kautta annettavaa tai hengitettävää) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Montelukastin kaksivuotiaisiin ja sitä vanhempiin astmapotilaisiin todetun tehokkuuden perusteella lääkkeen on päätelty olevan tehokas myös 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa, sillä rakeiden ja purutabletin farmakokinetiikka on samankaltainen, ja lisäksi taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutus oletetaan pääosin samankaltaisiksi kummassakin ikäryhmässä.

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV_1 -arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV_1 -arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV_1 -arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV_1 -arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyylisalisyylihapolle herkillä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (FEV_1 : muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %; beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen. Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan aikuisella saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmistein keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiateria ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C_{max} -arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa kalvopäällysteisen 10 mg:n tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Paastonneen aikuisen plasmassa saavutetaan C_{max} kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmistein keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

Kun paastonneille 2-5-vuotiaille lapsipotilaille on annettu 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % korkeampi mutta

keskimääräinen $C_{\min}$ alempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin.

Paastonneissa aikuisissa 4 mg:n raevalmiste ja 4 mg:n purutabletti ovat bioekvivalentteja. 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisillä lapsipotilailla $C_{\max}$ saavutetaan kahden tunnin kuluttua 4 mg:n raevalmisteiden antamisesta. $C_{\max}$ on lähes kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin. Raevalmisteiden antamisella omenasoseen tai runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta montelukastin farmakokinetiikkaan (AUC-arvo 1225,7 ng h/ml omenasoseen kanssa ja 1223,1 ng h/ml ilman omenasosetta; AUC-arvo 1191,8 ng h/ml runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ja 1148,5 ng h/ml ilman vakiotestiateriaa).

Jakaantuminen. Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8-11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Metabolia. Montelukasti metaboloituu elimistössä lukuisiksi johdannaisiksi. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla havaintorajan alapuolella.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 2A6, 2C9 ja 3A4 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat edelleen, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio. Terveissä aikuisissa montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

Farmakokinetiikka potilaissa. Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoa.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille suositeltuun annokseen verrattuna) on havaittu vähentävän plasman teofylliinipitoisuutta. Tätä vaikutusta ei ole havaittu käytettäessä suositeltua annosta, 10 mg kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen eritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli

24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus), montelukastia ei todettu fototoksiseksi hiirille UVA-, UVB- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

Montelukasti ei ollut mutageeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se aiheuttanut tuumoreita jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Hyproloosi (E 463)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakattu polyetyleni/alumiini/polyesteriannospussiin:
Kotelo, jossa 7, 20, 28 tai 30 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön jäte tai valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{pvm}

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SINGULAIR 4 mg purutabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia.

Apuaine: Aspartaami (E 951) 1,2 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, toisella puolella merkintä SINGULAIR ja toisella puolella MSD 711.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

SINGULAIR on tarkoitettu astman lisähoidoksi 2-5-vuotiaille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa.

SINGULAIRia voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2-5-vuotiaille lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

SINGULAIR on myös tarkoitettu astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Tämä lääkevalmiste on annettava lapselle aikuisen valvonnassa. Lapsille, joilla on vaikeuksia käyttää purutabletteja, on saatavana rakeina oleva valmiste (ks. SINGULAIR 4 mg rakeitten valmisteyhteenveto). Vuorokausiannos 2-5-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n purutabletti illalla. SINGULAIR tulisi ottaa viimeistään yksi tunti ennen ruokailua tai vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle. SINGULAIR 4 mg purutabletteja ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Yleissuositukset. SINGULAIR-valmisteen terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan SINGULAIR-lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehille että naisille.

Singulair lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astman oireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaali. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

SINGULAIR-valmisteen käyttö astman estohoitoon 2-5-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen:

2-5-vuotiailla lapsilla hengitettävää kortikosteroidihoitoa vaativa krooninen astma voi ilmetä pääasiassa rasituksen aiheuttamana keuhkoputkien supistumisena. Potilaiden tila on arvioitava 2-4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toisenlaista hoitoa.

SINGULAIR-valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun SINGULAIR-valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4).

15-vuotiaiden ja tätä vanhempien aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti.

6-14-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana 5 mg:n purutabletti.

6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsille on saatavana 4 mg:n rakeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle tulee antaa ohjeeksi, että peroraalista montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen kohtauksen hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen ilmaantuessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista beeta-agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa montelukastiin äkillisesti.

Tutkimustietoa ei ole olemassa mahdollisuudesta pienentää tablettimuotoisen kortikosteroidin annosta, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tavallisesti, joskaan ei aina, tapaukset ovat liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkäriin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

SINGULAIR sisältää aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on

fenylketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 4 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,674 mg fenyylialaniinia/annos.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromin P3A4 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitasonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Maaailmanlaajuisessa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu muutama epämuodostuma (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen SINGULAIRin ja epämuodostumien välillä.

SINGULAIRia voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Käyttö imetyksen aikana

Rotilla tehty tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä erittykö montelukasti äidinmaitoon.

SINGULAIRia voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukasti ei oletettavasti vaikuta potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 vähintään 15-vuotiasta aikuispotilasta
- 5 mg:n purutabletti: noin 1750 6-14-vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg:n purutabletti: 851 2-5-vuotiasta lapsipotilasta

Seuraavia lääkkeistä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla yleisesti ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) ja yleisemmin kuin lumelääkityillä potilailla:

Elinjärjestelmä	Vähintään 15-vuotiaat aikuispotilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n=795)	Lapsipotilaat 6-14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus; n=201) (kaksi 56 viikon tutkimusta; n=615)	Lapsipotilaat 2-5-vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus; n=461) (yksi 48 viikon tutkimus; n=278)
Hermosto	päänsärky	päänsärky	
Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu		vatsakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle määrälle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin aina kahteen vuoteen asti ja 6-14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä aina 12 kuukauteen asti. Yhteensä 502 2-5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu valmisteen tultua kliiniseen käyttöön:

Veri ja imukudos: lisääntynyt verenvuototaipumus

Immuunijärjestelmä: yliherkkyyssreaktiot mukaan lukien anafylaksia, eosinofiilien infiltraatio maksaan

Psyykkiset häiriöt: epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus (mm. ärtyisyys, levottomuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen ja vapina), depressio, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus) hyvin harvoin

Hermosto: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

Sydän: sydämentykytys

Ruoansulatuselimistö: ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu

Maksa ja sappi: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen, kolestaattinen hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudos: angioedeema, mustelmat, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, kyhmyruusu

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus

Churg-Strauss-oireyhtymää (CSS) on raportoitu astmapotilailla hyvin harvinaisena montelukastihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu aikuispotilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi R03D C03

Kysteinyylileukotrieenit (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäten verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiileja.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD_4 :n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuispotilailla ja 2-14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammiolla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

2-5-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia

plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitoehdosta (inhaloidut kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglykaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoitoa. Montelukasti paransi merkitsevästi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita plaseboon verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä ja kortikosteroidihoitoa plaseboon verrattuna. Potilailla, jotka saivat montelukastia, oli enemmän oireettomia päiviä kuin plaseboa saavilla potilailla. Hoitovaste saatiin aikaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 2-5-vuotiaita lapsipotilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkitsevästi ($p < 0,001$) astman pahenemisvaiheiden vuosittaisesta määrää plaseboon verrattuna (1,60 pahenemisvaihetta montelukastilla ja 2,34 plasebolla), [astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa (suun kautta annettavaa tai hengitettävää) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (FEV_1 : muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

6-14-vuotiaille lapsille, joilla oli lievä krooninen astma, tehtiin 12 kuukautta kestänyt tutkimus, jossa verrattiin montelukastin tehoa inhaloitavaan flutikasoniin. Tässä tutkimuksessa montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun mitattiin ensisijaisen päätetapahtuman eli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntymistä, jolloin ei tarvittu muuta astman hoitoa (rescue-free days, RFDs). RFD:ien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6:sta 84,0:än ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:än keskimäärin 12 kuukauden hoitajakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD:ien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8; 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta etukäteen määritetyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä.

Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitajakson aikana: FEV_1 -arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV_1 -arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV_1 -arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV_1 -arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).

Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:än ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:an. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astma-kohtaus (astma-kohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti ensiavussa tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).

Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV_1 -arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV_1 -arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV_1 -arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV_1 -arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyliisalisyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (FEV_1 : muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %; beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen. Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) paastonneella aikuisella saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteon keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiatertia ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C_{max} -arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa kalvopäällysteisen 10 mg:n tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Paastonneen aikuisen plasmassa saavutetaan C_{max} kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteon keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

Kun paastonneille 2-5-vuotiaille lapsipotilaille on annettu 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % korkeampi mutta keskimääräinen C_{min} alempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin.

Jakaantuminen. Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8-11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Metabolia. Montelukasti metaboloituu elimistössä lukuisiksi johdannaisiksi. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla havaintorajan alapuolella.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 2A6, 2C9 ja 3A4 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat edelleen, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio. Terveissä aikuisissa montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

Farmakokinetiikka potilaissa. Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten

vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille suositeltuun annokseen verrattuna) on havaittu vähentävän plasman teofylliinipitoisuutta. Tätä vaikutusta ei ole havaittu käytettäessä suositeltua annosta, 10 mg kerran vuorokaudessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen eritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyydetutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyä emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus), montelukastia ei todettu fototoksiseksi hiirille UVA-, UVB- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

Montelukasti ei ollut mutageeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se aiheuttanut tuumoreita jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Mikrokiteinen selluloosa
Hyproloosi (E 463)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Kroskarmelloosinatrium
Kirsikka-aromi
Aspartaami (E 951)
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakattu polyamidi/PVC/alumiini -läpipainopakkaukseen

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 ja 200 tablettia.

Läpipainopakkaukset (yksittäispakattu): 49, 50 ja 56 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{pvm}

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**SINGULAIR 4 mg rakeet - Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SINGULAIR 4 mg rakeet
montelukasti
6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsille

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi rakeita sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Rakeet
7 x 1 annospussia
20 x 1 annospussia
28 x 1 annospussia
30 x 1 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

SINGULAIR 4 mg rakeet

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

SINGULAIR 4 mg rakeet - Annospussi

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

SINGULAIR 4 mg rakeet
montelukasti

2. ANTOTAPA

Suun kautta.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 annospussi

6. MUUTA

[täytetään kansallisesti]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**SINGULAIR 4 mg tabletit - Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

SINGULAIR 4 mg purutabletit
montelukasti
2-5-vuotiaille lapsille

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös aspartaamia (E 951). Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle ja valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

[täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

SINGULAIR 4 mg

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

SINGULAIR 4 mg tabletit - läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SINGULAIR 4 mg purutabletit
montelukasti

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

[täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

SINGULAIR 4 mg rakeet montelukasti

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin lapsesi oireet.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä SINGULAIR on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin SINGULAIRia käytetään
3. Miten SINGULAIRia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SINGULAIRin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ SINGULAIR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

SINGULAIR on leukotrieenireseptoriantagonisti, joka salpaa leukotrieneiksi kutsuttujen aineiden vaikutusta. Leukotrieenit aiheuttavat keuhkoputkien supistumista ja turvotusta. Estämällä leukotrieenien vaikutusta SINGULAIR helpottaa astmaoireita ja auttaa pitämään astman hallinnassa.

Lääkäri on määrännyt SINGULAIRin lapsesi astman hoitoon, ehkäisemään päivällä ja yöllä esiintyviä astmaoireita.

- SINGULAIRia käytetään sellaisten 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisten potilaiden hoitoon, joille käytössä olevilla lääkkeillä ei saada aikaan riittävää hoitotasapainoa ja jotka tarvitsevat lisälääkitystä.
- SINGULAIRia voidaan myös käyttää hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2-5-vuotiailla potilaille, jotka eivät ole äskettäin käyttäneet suun kautta otettavia kortikosteroideja astman hoitoon ja on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja.
- SINGULAIR auttaa myös ehkäisemään rasituksesta johtuvaa keuhkoputkien ahtautumista 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla.

Lääkäri päättää lapsesi oireiden ja astman vaikeusasteen perusteella, kuinka SINGULAIRia tulisi käyttää.

Mitä astma on?

Astma on pitkäaikaissairaus.

Astmaan liittyy:

- hengitysvaikeudet keuhkoputkien ahtautumisen vuoksi. Keuhkoputkien ahtautuminen vaihtelee riippuen erilaisista tekijöistä.
- keuhkoputkien herkistyminen useille ärsykeille, kuten tupakansavulle, siitepölylle, kylmälle ilmalle tai rasitukselle.
- keuhkoputkien limakalvojen turvotus (tulehdus).

Astman oireita ovat: yskä, hengityksen vinkuminen ja painon tunne rinnassa.

2. ENNEN KUIN SINGULAIRIA KÄYTETÄÄN

Kerro lääkärille kaikista sairauksista sekä allergioista, joita lapsellasi on tai on aikaisemmin ollut.

Älä anna SINGULAIRia lapsellesi, jos hän on

- allerginen (yliherkkä) montelukastille tai SINGULAIRin jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6. MUUTA TIETOA).

Ole erityisen varovainen SINGULAIRin suhteen

- Jos lapsesi astma pahenee tai hengitys vaikeutuu, kerro siitä heti lääkärille.
- Suun kautta otettavaa SINGULAIRia ei ole tarkoitettu äkillisten astma-kohtausten hoitoon. Jos lapsesi saa astma-kohtauksen, noudata lääkärin antamia ohjeita. Pidä aina mukana lapsesi astma-kohtauksen hoitoon käyttämiä inhaloitavia lääkkeitä.
- On tärkeää, että lapsesi ottaa kaikkia astmalääkkeitä, jotka lääkäri on määrännyt. SINGULAIRia ei tule käyttää muiden lääkärin määräämien astmalääkkeiden asemasta.
- Käänny lääkärin puoleen, jos lapsellasi esiintyy astmalääkkeiden käytön yhteydessä seuraavia samanaikaisia oireita: flunssan kaltaista sairautta, käsivarsien tai jalkojen pistelyä tai tunnottomuutta, keuhko-oireiden pahenemista ja/tai ihottumaa.
- Lapsesi ei tulisi käyttää asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia) tai tulehduskipulääkkeitä (kutsutaan myös ei-steroidirakenteisiksi tulehduskipulääkkeiksi), jos ne pahentavat hänen astmaansa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa SINGULAIRin vaikutukseen tai SINGULAIR voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutukseen.

Kerro lääkärille tai apteekkiin, jos lapsesi käyttää parhaillaan tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille ennen SINGULAIR-hoidon aloittamista, jos lapsesi käyttää seuraavia lääkkeitä:

- fenobarbitaali (käytetään epilepsian hoitoon)
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden infektioiden hoitoon).

SINGULAIRin käyttö ruoan ja juoman kanssa

Ruokailuaikoja ei tarvitse ottaa huomioon SINGULAIR-rakeiden antamisessa potilaalle.

Raskaus ja imetys

Tämä kohta ei koske SINGULAIR 4 mg:n rakeita, koska ne on tarkoitettu 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsille. Seuraavat tiedot liittyvät kuitenkin vaikuttavaan aineeseen, montelukastiin.

Käyttö raskauden aikana

Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten tulisi keskustella lääkäriinsä kanssa ennen SINGULAIRin käyttöä. Lääkärisi arvioi voitko käyttää SINGULAIRia tänä aikana.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö SINGULAIR äidinmaitoon. Sinun tulisi keskustella lääkärisi kanssa ennen kuin käytät SINGULAIRia, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä kohta ei koske SINGULAIR 4 mg:n rakeita, koska ne on tarkoitettu 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsille. Seuraavat tiedot liittyvät kuitenkin vaikuttavaan aineeseen, montelukastiin.

SINGULAIR ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Lääkkeen vaikutukset voivat kuitenkin vaihdella eri henkilöiden välillä. Tietyt haittavaikutukset (esim. huimaus ja

uneliaisuus), joita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin SINGULAIRin käytön yhteydessä, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

3. MITEN SINGULAIRIA KÄYTETÄÄN

- Tämä lääke on annettava lapselle aikuisen valvonnassa.
- Lapsesi tulisi ottaa SINGULAIRia joka ilta.
- Sitä tulisi ottaa myös silloin, kun lapsellasi ei ole oireita tai kun hänellä on akuutti astmakohtaus.
- Anna aina lapsellesi SINGULAIR niin kuin lääkäri on neuvonut. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Otetaan suun kautta.

6 kuukauden - 5 vuoden ikäiset lapset

Yksi annospussi SINGULAIR-rakeita annetaan suun kautta joka ilta.

Jos lapsesi käyttää SINGULAIRia, varmista, ettei hän käytä muita samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältäviä lääkevalmisteita.

6 kuukauden - 2 vuoden ikäisille lapsille on saatavana SINGULAIR 4 mg:n rakeet.

2-5-vuotiaille lapsille on saatavana SINGULAIR 4 mg:n purutabletit ja 4 mg:n rakeet. SINGULAIR 4 mg:n rakeita ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille.

Miten annan SINGULAIR-rakeet lapselleni?

- Älä avaa annospussia ennen kuin olet valmis antamaan rakeet
- SINGULAIR-rakeet voidaan antaa joko
 - suoraan suuhun
 - TAI sekoitettuna lusikalliseen kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa (esim. omenasosetta, jäätelöä, porkkanaa tai riisiä).
- Sekoita SINGULAIR-annospussin sisältö lusikalliseen kylmää tai huoneenlämpöistä, pehmeää ruokaa huolehtien siitä, että koko annos sekoittuu ruokaan.
- Varmista, että lapsi ottaa heti (15 minuutin kuluessa) koko lusikallisen ruokaa, johon rakeet on sekoitettu. TÄRKEÄÄ: Älä koskaan säilytä ruokaan sekoitettuja SINGULAIR-rakeita myöhempää käyttöä varten.
- SINGULAIR-rakeita ei ole tarkoitus liuottaa nesteeseen. Lapselle voi kuitenkin antaa juotavaa sen jälkeen, kun hän on niellyt SINGULAIR-rakeet.
- Ruokailuaikoja ei tarvitse ottaa huomioon SINGULAIR-rakeiden antamisessa potilaalle.

Jos lapsesi ottaa enemmän SINGULAIRia kuin pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin ohjeiden saamista varten.

Suurimpaan osaan yliannostusraportteja ei liittynyt ilmoituksia haittavaikutuksista. Useimmin esiintyviä oireita, joita on raportoitu esiintyneen aikuisilla ja lapsilla yliannostuksen yhteydessä, olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja yliaktiivisuus.

Jos unohdat antaa lapsellesi SINGULAIRia

Yritä antaa SINGULAIR lääkärin määräyksen mukaisesti. Jos kuitenkin unohdat antaa yhden annoksen, jatka hoitoa normaaliin tapaan antamalla yksi annospussillinen rakeita kerran päivässä.

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lapsesi lopettaa SINGULAIRin käytön

SINGULAIR vaikuttaa astmaan vain, jos sitä käytetään jatkuvasti. On tärkeää, että SINGULAIR-hoitoa jatketaan niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Se auttaa pitämään lapsesi astman hallinnassa.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös SINGULAIR voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

SINGULAIR 4 mg:n rakeilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (vähintään yhdellä 100:sta tai alle yhdellä 10 hoidetusta lapsipotilaasta), joiden oletettiin johtuvan SINGULAIRista, olivat:

- ripuli
- ylivilkkäus
- astma
- hilseilevä ja kutiava iho
- ihottuma.

Lisäksi joko SINGULAIR 10 mg:n kalvopäällysteisillä tableteilla, 5 mg:n tai 4 mg:n purutableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia:

- vatsakipu
- päänsärky
- jano.

Nämä olivat yleensä lieviä ja niitä esiintyi useammin SINGULAIRia kuin lumelääkettä (tabletti, jossa ei ole vaikuttavaa lääkeainetta) saaneilla potilailla.

Lääkkeen ollessa markkinoilla on lisäksi ilmoitettu esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia:

- allergisia reaktioita, mm. ihottumaa, kasvojen, huulien, kielen ja/tai nielun turvotusta, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, sekä kutinaa ja nokkosihottumaa
- väsymystä, levottomuutta, ahdistuneisuutta, johon liittyy aggressiivista käyttäytymistä, ärtyisyyttä, vapinaa, masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia (hyvin harvoin), huimausta, uneliaisuutta, hallusinaatioita, tavallisesta poikkeavia unia, mukaan lukien painajaisia ja univaikeuksia, pistelyä/puutumista, kouristuksia
- huonovointisuutta, nivel- tai lihaskipua, lihaskrampeja, suun kuivumista, pahoinvointia, oksentelua, ruoansulatushäiriöitä, ripulia, maksatulehdusta
- lisääntynyttä verenvuototaipumusta, mustelmia, aristavia, punaisia kohoumia ihon alla, yleisimmin säärissä (kyhmyruusu), sydämentykytystä
- turvotusta.

Montelukastia saaneilla astmapotilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin oireyhtymää (Churg-Straussin oireyhtymä), johon liittyy mm. seuraavia oireita: flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien ja säärien pistely ja puutuminen, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma. Sinun on kerrottava heti lääkärille, jos lapsesi saa yhden tai useamman näistä oireista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista lisätietoa haittavaikutuksista. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkiin.

5. SINGULAIRIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä valmistetta annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä ilmaistaan kuudella numerolla Käyt.viim. -merkinnän (EXP) jälkeen. Kaksi ensimmäistä numeroa tarkoittavat kuukautta; neljä viimeistä numeroa tarkoittavat vuotta. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä SINGULAIR sisältää

- Vaikuttava aine on montelukasti. Yksi annospussi rakeita sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg:a montelukastia.
- Muut aineet ovat: mannitoli, hyproloosi (E 463) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

4 mg:n SINGULAIR-rakeet ovat valkoisia.

Pakkauskoot: 7, 20, 28 ja 30 annospussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[täytetään kansallisesti]

Tietoja antaa

[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Bulgaria, Kypros, Viro, Suomi, Saksa, Kreikka, Islanti, Irlanti, Italia, Latvia, Liettua, Luxemburg, Malta, Norja, Portugali, Romania, Slovenia, Espanja, Ruotsi, Iso-Britannia

SINGULAIR

Italia

MONTEGEN

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}.

PAKKAUSSELOSTE

SINGULAIR 4 mg purutabletit montelukasti

Lue tämä seloste huolellisesti, ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä seloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos Sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin lapsesi oireet.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai haittavaikutus (ks. kohta 4) on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkiin.

Tässä selosteessa esitetään:

1. Mitä SINGULAIR on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin SINGULAIRia käytetään
3. Miten SINGULAIRia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. SINGULAIRin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ SINGULAIR ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

SINGULAIR on leukotrieenireseptoriantagonisti, joka salpaa leukotrieneiksi kutsuttujen aineiden vaikutusta. Leukotrieenit aiheuttavat keuhkoputkien supistumista ja turvotusta. Estämällä leukotrieenien vaikutusta SINGULAIR helpottaa astmaoireita ja auttaa pitämään astman hallinnassa.

Lääkäri on määrännyt SINGULAIRin lapsesi astman hoitoon, ehkäisemään päivällä ja yöllä esiintyviä astmaoireita.

- SINGULAIRia käytetään sellaisten 2-5-vuotiaiden potilaiden hoitoon, joille käytössä olevilla lääkkeillä ei saada aikaan riittävää hoitotasapainoa ja jotka tarvitsevat lisälääkitystä.
- SINGULAIRia voidaan myös käyttää hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2-5-vuotiaille potilaille, jotka eivät ole äskettäin käyttäneet suun kautta otettavia kortikosteroideja astman hoitoon ja on todettu, etteivät he voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja.
- SINGULAIR auttaa myös ehkäisemään rasituksesta johtuvaa keuhkoputkien ahtautumista 2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla.

Lääkäri päättää lapsesi oireiden ja astman vaikeusasteen perusteella, kuinka SINGULAIRia tulisi käyttää.

Mitä astma on?

Astma on pitkäaikaissairaus.

Astmaan liittyy:

- hengitysvaikeudet keuhkoputkien ahtautumisen vuoksi. Keuhkoputkien ahtautuminen vaihtelee riippuen erilaisista tekijöistä.
- keuhkoputkien herkistyminen useille ärsykkeille, kuten tupakansavulle, siitepölylle, kylmälle ilmalle tai rasitukselle.
- keuhkoputkien limakalvojen turvotus (tulehdus).

Astman oireita ovat: yskä, hengityksen vinkuminen ja painon tunne rinnassa.

2. ENNEN KUIN SINGULAIRIA KÄYTETÄÄN

Kerro lääkärille kaikista sairauksista sekä allergioista, joita lapsellasi on tai on aikaisemmin ollut.

Älä anna SINGULAIRia lapsellesi jos hän on

- allerginen (yliherkkä) montelukastille tai SINGULAIRin jollekin muulle aineelle (ks. kohta 6. MUUTA TIETOA).

Ole erityisen varovainen SINGULAIRin suhteen

- Jos lapsesi astma pahenee tai hengitys vaikeutuu, kerro siitä heti lääkärille.
- Suun kautta otettavaa SINGULAIRia ei ole tarkoitettu äkillisten astma-kohtausten hoitoon. Jos lapsesi saa astma-kohtauksen, noudata lääkärin antamia ohjeita. Pidä aina mukana lapsesi astma-kohtauksen hoitoon käyttämiä inhaloitavia lääkkeitä.
- On tärkeää, että lapsesi ottaa kaikkia astmalääkkeitä, jotka lääkäri on määrännyt. SINGULAIRia ei tule käyttää muiden lääkärin määräämien astmalääkkeiden asemasta.
- Käänny lääkärin puoleen, jos lapsellasi esiintyy astmalääkkeiden käytön yhteydessä seuraavia samanaikaisia oireita: flunssan kaltaista sairautta, käsivarsien tai jalkojen pistelyä tai tunnottomuutta, keuhko-oireiden pahenemista ja/tai ihottumaa.
- Lapsesi ei tulisi käyttää asetyylisalisyylihappoa (aspiriinia) tai tulehduskipulääkkeitä (joita kutsutaan myös ei-steroidirakenteisiksi tulehduskipulääkkeiksi), jos ne pahentavat hänen astmaansa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa SINGULAIRin vaikutukseen tai SINGULAIR voi vaikuttaa muiden lääkkeiden vaikutukseen.

Kerro lääkärille tai apteekkiin, jos lapsesi käyttää parhaillaan tai on äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille ennen SINGULAIR-hoidon aloittamista, jos lapsesi käyttää seuraavia lääkkeitä:

- fenobarbitaali (käytetään epilepsian hoitoon)
- fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon)
- rifampisiini (käytetään tuberkuloosin ja joidenkin muiden infektioiden hoitoon).

SINGULAIRin käyttö ruoan ja juoman kanssa

SINGULAIR 4 mg:n purutabletteja ei tulisi ottaa välittömästi aterian yhteydessä; se tulisi ottaa viimeistään tunti ennen ateriaa tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen.

Raskaus ja imetys

Tämä kohta ei koske SINGULAIR 4 mg:n purutabletteja, koska ne on tarkoitettu 2-5-vuotiaille lapsille. Seuraavat tiedot liittyvät kuitenkin vaikuttavaan aineeseen, montelukastiiniin.

Käyttö raskauden aikana

Raskaana olevien tai raskautta suunnittelevien naisten tulisi keskustella lääkärisä kanssa ennen SINGULAIRin käyttöä. Lääkärisi arvioi voitko käyttää SINGULAIRia tänä aikana.

Käyttö imetyksen aikana

Ei tiedetä, erittyykö SINGULAIR äidinmaitoon. Sinun tulisi keskustella lääkärisi kanssa ennen kuin käytät SINGULAIRia, jos imetät tai aiot imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä kohta ei koske SINGULAIR 4 mg:n purutabletteja, koska ne on tarkoitettu 2-5-vuotiaille lapsille. Seuraavat tiedot liittyvät kuitenkin vaikuttavaan aineeseen, montelukastiiniin.

SINGULAIR ei todennäköisesti vaikuta kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Lääkkeen vaikutukset voivat kuitenkin vaihdella eri henkilöiden välillä. Tiedetyt haittavaikutukset (esim. huimaus ja uneliaisuus), joita on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin SINGULAIRin käytön yhteydessä, voivat vaikuttaa joidenkin potilaiden kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Tärkeää tietoa SINGULAIRin sisältämistä aineista

SINGULAIR-purutabletit sisältävät aspartaamia, josta muodostuu fenyylylalaniinia. Jos lapsellasi on fenylketonuria (harvinainen perinnöllinen aineenvaihduntahäiriö), sinun tulee ottaa huomioon, että 4 mg:n purutabletit sisältävät fenyylylalaniinia (määrä vastaa 0,674 mg fenyylylalaniinia/4 mg:n purutabletti).

3. MITEN SINGULAIRIA KÄYTETÄÄN

- Tämä lääke on annettava lapselle aikuisen valvonnassa. Lapsille, joilla on vaikeuksia purutabletin ottamisessa, on saatavana rakeina oleva valmiste.
- Lapsesi tulisi ottaa vain yksi tabletti SINGULAIRia kerran vuorokaudessa lääkärin ohjeen mukaan.
- Tabletti tulisi ottaa myös silloin, kun lapsellasi ei ole oireita tai kun hänellä on akuutti astmakohtaus.
- Anna aina SINGULAIR niin kuin lääkäri on neuvonut. Tarkista lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.
- Otetaan suun kautta.

2-5-vuotiaat lapset

Yksi 4 mg:n purutabletti otetaan kerran vuorokaudessa iltaisin. SINGULAIR 4 mg:n purutablettia ei tulisi ottaa välittömästi aterian yhteydessä; se tulisi ottaa viimeistään tunti ennen ateriaa tai vähintään kaksi tuntia aterian jälkeen.

Jos lapsesi käyttää SINGULAIRia, varmista, ettei hän käytä muita samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältäviä lääkevalmisteita.

2-5-vuotiaille lapsille on saatavana SINGULAIR 4 mg:n purutabletit ja 4 mg:n rakeet.
6-14-vuotiaille lapsille on saatavana SINGULAIR 5 mg:n purutabletit. SINGULAIR 4 mg:n purutablettia ei suositella alle 2-vuotiaille.

Jos lapsesi ottaa enemmän SINGULAIRia kuin pitäisi

Ota heti yhteys lääkäriin ohjeiden saamista varten.

Suurimpaan osaan yliannostusraportteja ei liittynyt ilmoituksia haittavaikutuksista. Useimmin esiintyviä oireita, joita on raportoitu esiintyneen aikuisilla ja lapsilla yliannostuksen yhteydessä, olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja yliaktiivisuus.

Jos unohdat antaa lapsellesi SINGULAIRia

Yritä antaa SINGULAIR lääkärin määräyksen mukaisesti. Jos kuitenkin unohdat antaa yhden annoksen, jatka hoitoa normaaliin tapaan antamalla yksi tabletti kerran päivässä.

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lapsesi lopettaa SINGULAIRin käytön

SINGULAIR vaikuttaa astmaan vain, jos sitä käytetään jatkuvasti. On tärkeää, että SINGULAIR-hoitoa jatketaan niin kauan kuin lääkäri on määrännyt. Se auttaa pitämään lapsesi astman hallinnassa.

Jos Sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekin puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös SINGULAIR voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

SINGULAIR 4 mg:n purutableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (vähintään yhdellä 100:sta tai alle yhdellä 10 hoidetusta lapsipotilaasta), joiden oletettiin johtuvan SINGULAIRista, olivat:

- vatsakipu
- jano.

Lisäksi SINGULAIR 10 mg:n kalvopääällysteisillä tableteilla ja 5 mg:n purutableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin esiintyneen seuraava haittavaikutus:

- päänsärky.

Nämä olivat yleensä lieviä ja niitä esiintyi useammin SINGULAIRia kuin lumelääkettä (tabletti, jossa ei ole vaikuttavaa lääkeainetta) saaneilla potilailla.

Lääkkeen ollessa markkinoilla on lisäksi ilmoitettu esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia:

- allergisia reaktioita, mm. ihottumaa, kasvojen, huulien, kielen ja/tai nielun turvotusta, joka voi aiheuttaa hengitys- tai nielemisvaikeuksia, sekä kutinaa ja nokkosihottumaa
- väsymystä, levottomuutta, ahdistuneisuutta, johon liittyy aggressiivista käyttäytymistä, ärtyisyyttä, vapinaa, masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia (hyvin harvoin), huimausta, uneliaisuutta, hallusinaatioita, tavallisesta poikkeavia unia, mukaan lukien painajaisia ja univaikeuksia, pistelyä/puutumista, kouristuksia
- huonovointisuutta, nivel- tai lihaskipua, lihaskrampeja, suun kuivumista, pahoinvointia, oksentelua, ruoansulatushäiriöitä, ripulia, maksatulehdusta
- lisääntynyttä verenvuototaipumusta, mustelmia, aristavia, punaisia kohoumia ihon alla, yleisimmin sääriässä (kyhmyruusu), sydämentykytystä
- turvotusta.

Montelukastia saaneilla astmapotilailla on ilmoitettu esiintyneen hyvin harvoin oireyhtymää (Churg-Straussin oireyhtymä), johon liittyy mm. seuraavia oireita: flunssan kaltainen sairaus, käsivarsien ja säärien pistely ja puutuminen, keuhko-oireiden paheneminen ja/tai ihottuma). Sinun on kerrottava heti lääkärille, jos lapsesi saa yhden tai useamman näistä oireista.

Kysy lääkäriltä tai apteekista lisätietoa haittavaikutuksista. Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä selosteessa mainittu, tai haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkiin.

5. SINGULAIRIN SÄILYTTÄMINEN

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä valmistetta läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä ilmaistaan kuudella numerolla Käyt.viim. -merkinnän (EXP) jälkeen. Kaksi ensimmäistä numeroa tarkoittavat kuukautta; neljä viimeistä numeroa tarkoittavat vuotta. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy apteekista käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä SINGULAIR sisältää

- Vaikuttava aine on montelukasti. Yksi tabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg:aa montelukastia
- Muut aineet ovat: mannitoli, mikrokiteinen selluloosa, hyproloosi (E 463), punainen rautaoksidi (E 172), kroskarmelloosinatrium, kirsikka-aromi, aspartaami (E 951) ja magnesiumstearaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

4 mg:n SINGULAIR-purutabletti on vaaleanpunainen, soikea, kaksoiskupera, toisella puolella on merkintä SINGULAIR ja toisella puolella MSD 711.

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 ja 200 tablettia

Läpipainopakkaukset (yksittäispakattu): 49, 50 ja 56 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
[täytetään kansallisesti]

Tietoja antaa
[täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta, Belgia, Bulgaria, Kypros, Tsekki, Tanska, Viro, Suomi, Saksa, Kreikka, Unkari, Islanti, Irlanti, Italia, Latvia, Liettua, Luxemburg, Malta, Alankomaat, Norja, Puola, Portugali, Romania, Slovenia, Slovakia, Espanja, Ruotsi, Iso-Britannia

SINGULAIR

Tämä seloste on hyväksytty viimeksi {pvm}.