

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS/HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wenen Oostenrijk	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
België	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussel België	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Bulgarije	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarije	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Bulgarije	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarije	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	SINGULAIR	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem The Netherlands	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair 4mg	4mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nederland	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Duitsland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Griekenland	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Griekenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Griekenland	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Hongarije	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Hongarije	Singulair	4mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric	4mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	SINGULAIR	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italië	MONTEGEN	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Italië	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italië	SINGULAIR	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italië	MONTEGEN	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Letland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV-1013, Riga Letland	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Letland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV-1013, Riga Letland	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Lithouwen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithouwen	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Lithouwen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithouwen	SINGULAIR	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussel België	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussel België	SINGULAIR	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nederland	Singulair Kleuter	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Polen	SINGULAIR 4	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil 4 mg Granulado	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edifício Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Roemenië	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Roemenië	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Roemenië	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, București Roemenië	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenië	Singulair 4 mg zrnca	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Slovenië	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenië	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Slowakije	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nederland	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud</u>
Spanje	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spanje	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Spanje	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spanje	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Zweden	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederland	Singulair	4 mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulaat	Oraal gebruik	4 mg
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Verenigd Koninkrijk	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Kauwtabletten	Oraal gebruik	4 mg

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN SINGULAIR EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

De huidige verwijzingsprocedure is bedoeld om harmonisatie te verkrijgen van de productinformatie voor Singulair 4 mg kauwtabletten en 4 mg granules voor oraal gebruik met de indicaties die reeds werden goedgekeurd voor kinderen van 2 tot 5 jaar oud en 6 maanden tot 2 jaar oud in wederzijdse-erkenningsprocedures, met Finland als rapporterende lidstaat. Tegelijkertijd werd in deze verwijzingsprocedure de herziene module 3 van de vergunninghouder bijgewerkt tot CTD-format.

De werkzame stof in Singulairproducten is natriummontelukast, een leukotrieenreceptorantagonist. Natriummontelukast wordt gebruikt als add-on behandeling (in combinatie met inhalatiecorticosteroïden) en voor de preventie van inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie.

De formuleringen voor pediatrisch gebruik, 4 mg kauwtabletten en 4 mg granules voor oraal gebruik, zijn respectievelijk sinds 2000 en 2002 verkrijgbaar. Sinds 2002 omvatten de via wederzijdse-erkenningsprocedures goedgekeurde indicaties ook monotherapie van de 4 mg pediatrische formuleringen voor de behandeling van licht astma in bijzondere gevallen, bijvoorbeeld als inhalatiecorticosteroïden niet gebruikt kunnen worden.

Singulair 4 mg kauwtabletten is, sinds de goedkeuring via de wederzijdse-erkenningsprocedure in 2000, verkrijgbaar in alle huidige EU-lidstaten (en in IS en NO) behalve FR. Singulair 4 mg granules voor oraal gebruik werd in 2002 goedgekeurd door 16 lidstaten (niet door AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) via wederzijdse-erkenningsprocedures. Ook IS en NO hebben een vergunning voor het in de handel brengen van deze formulering afgegeven.

Kwaliteit

De vergunninghouder heeft de geharmoniseerde modules 3 voor Singulair 4 mg granules en 4 mg kauwtabletten in CTD-format ingediend. Bovendien werd door de vergunninghouder een voorstel ingediend voor harmonisatie van de chemisch-farmaceutische rubrieken in de samenvatting van de productkenmerken (SPC) en de bijsluiter.

Harmonisatie van de SPC

De vergunninghouder heeft de rubrieken met de grootste verschillen geselecteerd en aangewezen voor harmonisatie via de verwijzingsprocedure. Alle andere rubrieken van de SPC's worden geharmoniseerd op de wijze die is goedgekeurd in de wederzijdse-erkenningsprocedure.

De volgende rubrieken van de SPC's werden gepresenteerd voor harmonisatie: 4.1 Therapeutische indicaties, 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.3 Contra-indicaties, 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, 4.8 Bijwerkingen en 6.5 Houdbaarheid.

De door de vergunninghouder voorgestelde SPC's waren al goedgekeurd via de wederzijdse-erkenningsprocedure in de 'oude' lidstaten en in CY en IS. De in deze SPC's gestelde indicaties zijn de meest beperkende van de goedgekeurde indicaties in de EU-lidstaten en werden in de meeste landen goedgekeurd.

Bovendien werd de meest recente wijzigingsprocedure op 10 september 2007 voltooid en zijn de SPC's die daarna werden goedgekeurd in overeenstemming met de voorstellen van de vergunninghouder in deze verwijzing.

Klinische werkzaamheid: Add-on gebruik

Singulair is geïndiceerd als add-on behandeling van patiënten van 6 maanden tot 5 jaar oud met licht tot matig ernstig, persistent astma, die onvoldoende gereguleerd zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie ‘zonodig’ gebruik van kortwerkende β -agonisten onvoldoende klinische beheersing van de astmasymptomen geeft.

De aanvrager/vergunninghouder overlegde ondersteunende documentatie voor deze indicatie van 4 mg granules voor oraal gebruik bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar oud, op basis van farmacokinetische gegevens PN 136/138, ondersteunende veiligheidsgegevens PN 176, en een extrapolatie volgens richtlijn E11 van de ICH van de werkzaamheid die werd aangetoond bij oudere kinderen (2 tot 5 jaar oud, 6 tot 14 jaar oud) naar de leeftijdsgroep van 6 maanden tot 2 jaar. Over beide formuleringen, de 4 mg granules voor oraal gebruik en de 4 mg kauwtabletten, werden ook de werkzaamheidsgegevens uit twee klinische studies gepresenteerd (P176 en P072-02; dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd in parallelle groepen). Met montelukast werd meer verbetering van de astmavariabelen bereikt dan met placebo. Het effect van montelukast op astma was bescheiden maar consistent over het gehele spectrum van variabelen en kwam overeen met het effect dat werd waargenomen in onderzoek bij volwassenen en oudere kinderen.

De aanvrager/vergunninghouder verwees ook naar een eerdere aanvraag met betrekking tot de 10 mg filmomhulde tabletten en de 5 mg kauwtabletten, waarin de uitkomsten van twee placebogecontroleerde klinische studies met meer dan 1600 volwassen patiënten met licht tot matig ernstig astma werden gepresenteerd. Montelukast (10 mg eenmaal daags voor het slapengaan) gaf in vergelijking met placebo een sterkere verbetering van de respiratoire functies, de astmasymptomen en de kwaliteit van leven, terwijl het gebruik van β -agonisten verminderde. In drie actief gecontroleerde studies met bijna 1000 volwassen patiënten met licht tot matig ernstig astma, werden met montelukast (10 mg eenmaal daags) betere resultaten bereikt dan met placebo, maar minder goede resultaten dan met inhalatie van beclometasondipropionaat (400 μ g/dag).

De aanvrager/vergunninghouder verwees ook naar een eerdere aanvraag met betrekking tot kauwtabletten van 5 mg, waarin de resultaten van een onderzoek met 336 pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar werden gepresenteerd. In dit onderzoek had montelukast (5 mg eenmaal daags) een groter anti-astmatisch effect dan placebo. Er waren echter geen onderzoeksgegevens uit studies met pediatrische patiënten waarin montelukast werd vergeleken met actieve behandeling.

Omdat de werkzaamheidsgegevens uit onderzoek bij kinderen tussen 6 maanden en 2 jaar oud niet als bijzonder robuust werden beschouwd, vroeg het CHMP aan de aanvrager/vergunninghouder om in rubriek 4.2 duidelijker aanwijzingen te geven voor de controle en beoordeling van het effect van de behandeling. Uiteindelijk werd de volgende herziening van rubriek 4.2 van de SPC van Singulair 4 mg granules voor oraal gebruik goedgekeurd:

Er zijn slechts beperkte gegevens uit klinisch onderzoek over de werkzaamheid bij pediatrische patiënten van 6 maanden tot 2 jaar oud beschikbaar. De respons van de patiënten op behandeling met montelukast moet na 2 tot 4 weken worden beoordeeld. Bij onvoldoende respons moet de behandeling worden gestaakt.

Hierna werd rubriek 4.4 van de SPC van Singulair 4 mg granules voor oraal gebruik herzien door toevoeging van de volgende zin:

De diagnose persistent astma moet bij zeer jonge kinderen (6 maanden tot 2 jaar oud) gesteld worden door een kinderarts of longarts.

Na zorgvuldige overweging was het CHMP van mening dat de klinische gegevens die werden ingediend ter onderbouwing van de add-on behandeling van zeer jonge kinderen, voldoende zijn voor goedkeuring, mede in aanmerking genomen dat deze formulering in ongeveer 52 landen, waaronder

17 van de 27 EU-lidstaten (eerste goedkeuring in 2002) plus IJsland en Noorwegen werd goedgekeurd voor gebruik bij kinderen van 6 maanden tot 2 jaar oud. In een voorlopige stemming na de mondelinge toelichting van de aanvrager/vergunninghouder, was de meerderheid van het CHMP (26+2 positieve, 3 negatieve stemmen) vóór goedkeuring van de door de aanvrager/vergunninghouder voorgestelde indicatie, met inbegrip van de behandeling van zeer jonge patiënten (6 maanden tot 2 jaar oud) bij wie de diagnose persistent astma bevestigd is.

Op grond van deze overwegingen stemde het CHMP in met het volgende voorstel voor de indicatie van de 4 mg kauwtabletten:

“SINGULAIR is geïndiceerd voor add-on behandeling van patiënten van 2 tot 5 jaar oud met licht tot matig ernstig, persistent astma die onvoldoende gereguleerd zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie ‘zonodig’ gebruik van kortwerkende β -agonisten onvoldoende klinische beheersing van de astmasymptomen geeft”.

Het CHMP stemde in met het volgende voorstel voor de indicatie van de 4 mg granules voor oraal gebruik:

“SINGULAIR is geïndiceerd voor add-on behandeling van patiënten van 6 maanden tot 5 jaar oud met licht tot matig ernstig, persistent astma, die onvoldoende gereguleerd zijn met inhalatiecorticosteroiden en bij wie ‘zonodig’ gebruik van kortwerkende β -agonisten onvoldoende klinische beheersing van de astmasymptomen geeft”.

Klinische werkzaamheid: Monotherapie van astma

Singulair kan ook worden gebruikt als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in lage dosering bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud (4 mg kauwtabletten of 4 mg granules voor oraal gebruik) met licht persistent astma, die geen recente anamnese hebben van ernstige astma-aanvallen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden nodig was en die niet in staat zijn gebleken om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken.

Ter onderbouwing van de indicatie monotherapie werden twee langetermijnstudies gepresenteerd. Beide waren van het type dubbelblind, gerandomiseerd in parallelle groepen. Studie P190 (behandelduur 52 weken) werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten van 6 tot 14 jaar oud en studie P907 bij patiënten van 2 tot 6 jaar oud. De resultaten van P910 wijzen erop dat bij pediatrische patiënten met licht persistent astma met montelukast een even goede baten-risicoverhouding bereikt kan worden als met fluticason voor inhalatie. Het behandel-effect van montelukast is kleiner dan dat van fluticason, maar het verschil is klein genoeg om klinisch niet-significant te zijn en het kan gecompenseerd worden door een betere compliantie als gevolg van het eenmaal daagse orale gebruik van montelukast tegenover tweemaal daagse inhalatie van fluticason. Een voordeel van montelukast is ook de afwezigheid van effecten op de groeisnelheid. Uit de resultaten van P907 bleek dat montelukast beter werkzaam is dan placebo.

Gezien het gebrek aan gegevens over de werkzaamheid voor deze indicatie bij patiënten jonger dan 2 jaar, heeft het CHMP het Comité Kindergeneeskunde (Paediatric Committee – PDCO) geconsulteerd over de extrapolatie van onderzoeksgegevens van oudere pediatrische patiënten, om zich een oordeel te kunnen vormen over de veiligheid en werkzaamheid van montelukast bij zeer jonge pediatrische patiënten. Het PDCO, dat zijn beslissing baseerde op het pediatrisch handboek van GINA uit 2006 en interventie van deskundigen, kwam door een tekort aan klinische gegevens over astmapatiënten van 6 maanden tot 2 jaar oud tot de conclusie dat de farmacokinetische gegevens over astmapatiënten van 2 tot 5 jaar oud niet geëxtrapoleerd kunnen worden naar jongere patiënten van 6 maanden tot 2 jaar oud met dezelfde symptomen. De piepende ademhaling in de jongere leeftijdsgroep zou ook toegeschreven kunnen worden aan een aantal andere diagnoses (virusinfectie, RSV-bronchiolitis of

vroege symptomen van klassiek astma). Het PDCO wees op het grote belang van onderzoek om de patiëntenpopulatie die wegens licht persistent astma in aanmerking komt voor behandeling met natriummontelukast, exact te kunnen definiëren.

De aanvrager/vergunninghouder wil echter alleen de indicatie handhaven voor montelukast als monotherapie voor licht tot matig ernstig, persistent astma bij kinderen van 2 tot 5 jaar oud. Daarom stemde het CHMP in met het volgende voorstel voor de indicatie van 4 mg kauwtabletten en 4 mg granules voor oraal gebruik:

“Singular kan ook worden gebruikt als alternatief voor inhalatiecorticosteroiden in lage dosering bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud met licht persistent astma, die geen recente anamnese hebben van ernstige astma-aanvallen waarvoor behandeling met orale corticosteroiden nodig was en die niet in staat zijn gebleken om inhalatiecorticosteroiden te gebruiken”.

Klinische werkzaamheid: Inspanningsgerelateerd astma

Singular is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma waarbij inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie de belangrijkste factor is.

Het anti-astmatisch effect van montelukast op inspanningsgerelateerd astma bij volwassenen werd aangetoond in dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek. Het effect werd waargenomen tijdens een 12 weken durende behandeling. Er waren geen geslachts- of rasgebonden verschillen in het effect. In een kleine studie bij 27 pediatrische patiënten werd aangetoond dat montelukast ook pediatrische patiënten kan beschermen tegen inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie. Deze indicatie is, wat betreft jongere pediatrische patiënten, vooral op deze onderzoeksgegevens gebaseerd, waarbij de farmacokinetiek van montelukast (snelle resorptie) en gegevens over volwassen patiënten die een snel intreden van het effect aantonen, in de overweging werden betrokken.

Gezien het feit dat de beperking van de activiteit door astma bij zeer jonge kinderen (jonger dan 2 jaar) moeilijk te beoordelen is, heeft de aanvrager/vergunninghouder de indicatie zodanig herzien, dat die alleen van toepassing is op kinderen van 2 jaar of ouder. Daarom luidt de uiteindelijke herziene indicatie voor 4 mg kauwtabletten en 4 mg granules voor oraal gebruik als volgt:

“Singular is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma bij kinderen van 2 jaar en ouder, waarbij inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie de belangrijkste factor is”.

Verder verzocht het CHMP de aanvrager/vergunninghouder om in rubriek 4.2 duidelijker aanwijzingen te geven voor de controle en beoordeling van het effect van de behandeling. Voor rubriek 4.2 van de SPC voor 4 mg kauwtabletten en 4 mg granules voor oraal gebruik werd de volgende formulering goedgekeurd:

SINGULAIR als profylaxe van astma bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud waarbij inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie de belangrijkste factor is.

Bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud kan inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie het belangrijkste symptoom vormen van persistent astma, dat met inhalatiecorticosteroiden behandeld moet worden. Het behandel-effect van montelukast bij deze patiënten moet na 2 tot 4 weken worden beoordeeld. Bij uitblijven van een bevredigende respons moet een aanvullende of andere behandeling worden overwogen”.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering, de bijsluiter en module 3 tot doel had,

- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvattingen van de productkenmerken zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

- het CHMP van oordeel was dat de vergunning voor het in de handel brengen van Singulair 4 mg granules (voorheen bekend als granules voor oraal gebruik) voor patiënten van 6 maanden tot 5 jaar voor de volgende indicaties geharmoniseerd kon worden:

- SINGULAIR is geïndiceerd als add-on behandeling van patiënten van 6 maanden tot 5 jaar oud met licht tot matig ernstig, persistent astma, die onvoldoende gereguleerd zijn met inhalatiecorticosteroïden en bij wie ‘zonodig’ gebruik van kortwerkende β -agonisten onvoldoende klinische beheersing van de astmasymptomen geeft.
- SINGULAIR kan ook worden gebruikt als alternatief voor inhalatiecorticosteroïden in lage dosering bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud met licht persistent astma zonder recente anamnese van ernstige astma-aanvallen waarvoor behandeling met orale corticosteroïden nodig was en die niet in staat gebleken zijn om inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).
- SINGULAIR is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma bij kinderen van 2 jaar en ouder, waarbij door inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie de belangrijkste factor is.

- het CHMP van oordeel was dat de vergunning voor het in de handel brengen van Singulair 4 mg kauwtabletten voor patiënten van 2 tot 5 jaar oud voor de volgende indicaties geharmoniseerd kon worden:

- SINGULAIR is geïndiceerd als add-on behandeling van patiënten van 2 tot 5 jaar oud met licht tot matig ernstig, persistent astma, die onvoldoende gereguleerd zijn met inhalatiecorticosteroïden en bij wie ‘zonodig’ gebruik van kortwerkende β -agonisten onvoldoende klinische beheersing van de astmasymptomen geeft.
- SINGULAIR kan ook worden gebruikt als alternatief voor inhalatiecorticosteroïden in lage dosering bij patiënten van 2 tot 5 jaar oud met licht persistent astma zonder recente anamnese van ernstige astma-aanvallen waarvoor behandeling met orale corticosteroïden nodig was en die niet in staat gebleken zijn om inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).
- SINGULAIR is ook geïndiceerd voor de profylaxe van astma bij kinderen van 2 jaar en ouder, waarbij inspanningsgerelateerde bronchoconstrictie de belangrijkste factor is.

adviseert het CHMP goedkeuring van de wijziging van de vergunning(en) voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor Singulair en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SINGULAIR 4 mg granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén sachet granulaat bevat natriummontelukast, overeenkomend met 4 mg montelukast.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat

Wit granulaat

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SINGULAIR wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar oud met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden én bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven.

SINGULAIR kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

SINGULAIR wordt eveneens toegepast ter voorkoming van astma bij patiënten vanaf 2 jaar, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. De dosering voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar is 1 sachet granulaat van 4 mg per dag 's avonds. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast. Effectiviteitsgegevens uit klinisch onderzoek bij kinderen van 6 maanden t/m 2 jaar met persisterend astma zijn beperkt. De respons op de montelukastbehandeling moet na 2 tot 4 weken geëvalueerd worden. De behandeling moet stopgezet worden als er een gebrek aan respons waargenomen wordt. SINGULAIR granulaat wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Toediening van SINGULAIR granulaat:

SINGULAIR granulaat kan worden toegediend hetzij direct via de mond, of worden gemengd met een lepel zacht voedsel, dat koud of op kamertemperatuur is (bijvoorbeeld appelmoes, ijs, worteltjes en rijst). Het sachet mag pas direct voor gebruik worden geopend. Na opening van het sachet moet de volledige dosis SINGULAIR granulaat direct worden toegediend (binnen 15 minuten). Indien met voedsel gemengd mag SINGULAIR granulaat niet worden bewaard voor later gebruik. SINGULAIR granulaat is niet bedoeld voor oplossing in vloeistof voor toediening. Maar vloeistoffen kunnen wel na toediening worden gedronken. SINGULAIR granulaat kan met of zonder voedsel worden toegediend.

Algemene aanbevelingen. SINGULAIR heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma verergert SINGULAIR te blijven gebruiken.

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bekend over patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De dosering is dezelfde voor zowel mannelijke als vrouwelijke patiënten.

SINGULAIR als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij licht persisterend astma:

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden voor kinderen van 2 t/m 5 jaar oud met licht persisterend astma moet alleen worden overwogen bij patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en die hebben laten zien niet in staat te zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan één keer per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen vaker dan twee keer per maand maar minder dan eenmaal per week, met een normale longfunctie tussen de aanvallen. Als de astmacontrole bij de follow-up (meestal binnen een maand) niet voldoende is, moet de behoefte aan aanvullende of andere ontstekingsremmende therapie worden beoordeeld op basis van het stappenplan voor astmatherapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Singulair als profylaxe van astma bij patiënten van 2 t/m 5 jaar bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is:

Bij patiënten van 2 t/m 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie van persisterend astma zijn waarvoor behandeling met inhalatiecorticosteroïden nodig is. Patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast worden beoordeeld. Als een adequate reactie uitblijft, moet een aanvullende of andere therapie worden overwogen.

Therapie met SINGULAIR in relatie tot andere astmabehandelingen.

Als behandeling met SINGULAIR wordt toegevoegd aan inhalatiecorticosteroïden, mogen inhalatiecorticosteroïden niet abrupt door SINGULAIR worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Voor volwassenen van 15 jaar of ouder zijn filmomhulde tabletten 10 mg verkrijgbaar.

Voor kinderen van 6 t/m 14 jaar zijn kauwtabletten 5 mg verkrijgbaar.

Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar zijn kauwtabletten 4 mg verkrijgbaar als alternatieve toedieningsvorm.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De diagnose van persisterend astma bij zeer jonge kinderen (6 maanden – 2 jaar) moet door een kinderarts of longarts gesteld worden.

De patiënten moeten het advies krijgen om nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroïden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat orale corticosteroïden kunnen worden verminderd wanneer montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen hebben patiënten die werden behandeld met anti-astmamiddelen waaronder montelukast zich aangediend met systemische eosinofilie, soms met klinische kenmerken van vasculitis passend bij syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroïden behandeld wordt. Deze gevallen hingen meestal, maar niet altijd, samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroïden. De mogelijkheid dat leukotrieenreceptorantagonisten in verband gebracht kunnen worden met het optreden van Churg-Strauss-syndroom kan noch uitgesloten, noch vastgesteld worden. Artsen moeten alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moeten worden geëvalueerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt. Bij interactieonderzoeken vertoonde de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast werd bij gelijktijdige toediening van fenobarbital met ongeveer 40 % verlaagd. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, wanneer montelukast samen met inductoren van CYP 3A4 wordt toegediend, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

Uit onderzoek *in vitro* blijkt dat montelukast een krachtige remmer van CYP 2C8 is. Maar gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (als modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden) lieten zien dat montelukast geen remming geeft van CYP 2C8 *in vivo*. Daarom zal montelukast naar verwachting geen significante invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beperkte gegevens uit de beschikbare zwangerschapsdatabases wijzen niet in de richting van een causaal verband tussen SINGULAIR en misvormingen (d.w.z. afwijkingen aan ledematen) die sinds de introductie van het product wereldwijd in zeldzame gevallen zijn gemeld.

Tijdens de zwangerschap mag SINGULAIR alleen worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

Gebruik tijdens de borstvoeding

In onderzoek bij ratten bleek montelukast in de moedermelk te worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen SINGULAIR alleen gebruiken als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Montelukast zal naar verwachting geen invloed hebben op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. Echter, in zeer zeldzame gevallen hebben patiënten slaperigheid of duizeligheid gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 kinderen in de leeftijdscategorie van 6 t/m 14 jaar en
- 4 mg kauwtabletten bij 851 kinderen in de leeftijdscategorie van 2 t/m 5 jaar, en
- 4 mg granulaat bij 175 kinderen in de leeftijdscategorie van 6 maanden t/m 2 jaar.

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld in klinische studies bij met montelukast behandelde patiënten en met een grotere incidentie dan bij met placebo behandelde patiënten:

Lichaamssysteem	Volwassen patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Kinderen 6 t/m 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56-weekse studies; n=615)	Kinderen 2 t/m 5 jaar oud (een 12-weekse studie; n=461) (een 48-weekse studie; n=278)	Kinderen 6 maanden t/m 2 jaar oud (een 6-weekse studie; n=175)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn		hyperkinesie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				astma
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn		buikpijn	diarree
Huid- en onderhuid-aandoeningen				eczemateuze dermatitis, uitslag
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			dorst	

Bij langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten gedurende twee jaar bij volwassenen en gedurende 12 maanden bij kinderen van 6 t/m 14 jaar oud veranderde het veiligheidsprofiel niet. 502 kinderen van 2 t/m 5 jaar oud werden behandeld met montelukast gedurende ten minste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer, en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel bij deze patiënten ook niet.

Het veiligheidsprofiel bij kinderen van 6 maanden t/m 2 jaar veranderde niet bij behandeling tot 3 maanden.

Sinds het geneesmiddel op de markt is gekomen, zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: sterkere neiging tot bloeden.

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie en infiltratie van eosinofielen in de lever.

Psychische stoornissen: abnormaal dromen waaronder nachtmerries, hallucinaties, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, agitatie waaronder agressief gedrag, en tremoren), depressie, zeer zeldzame gevallen van suïcidale gedachten/gedrag.

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toeval

Hartaandoeningen: palpities.

Maagdarmstelselaandoeningen: diarree, droge mond, dyspepsie, misselijkheid, braken

Lever- en galaandoeningen: verhoogde spiegels van serumtransaminases (ALT, AST), cholestatische hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen: angio-oedeem, blauwe plekken, urticaria, pruritus, uitslag erythema nodosum.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: arthralgie, myalgie, inclusief spierkrampen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem.

In zeer zeldzame gevallen is het syndroom van Churg-Strauss (CSS) gemeld bij astmapatiënten tijdens de behandeling met montelukast (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering van montelukast. Bij onderzoek naar chronisch astma in volwassen patiënten is montelukast 22 weken lang toegediend in doseringen tot 200 mg per dag, en in korte studies gedurende ongeveer een week in doseringen tot 900 mg per dag zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Sinds de introductie van het geneesmiddel en in klinisch onderzoek met montelukast zijn er meldingen van acute overdosering, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen pasten bij het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten: buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Het is niet bekend of montelukast door peritoneale- of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist

ATC-code: R03D C03

De cysteïnylleukotriënen (LTC₄, LTD₄, LTE₄), zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en veroorzaken verschillende respiratoire effecten, waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen.

Montelukast is een oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan de CysLT₁-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD₄ opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die welke geïnduceerd werd door montelukast. Behandeling met montelukast gaf een remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum). In volwassen- en kinderen van 2 t/m 14 jaar verlaagt montelukast vergeleken met placebo de eosinofielen in het perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

In klinisch onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4 % vs 2,7 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend (maximaal uitademingsdebiet: PEF (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min vs

3,3 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan β -agonisten (-26,1 % vs -4,6 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde). De door de patiënt gemelde dag- en nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroïden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; gebruik van β -agonisten: -8,70 % vs 2,64 %). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 μ g tweemaal daags met voorzetkamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de gehele 12 weken van het onderzoek genomen een sterker gemiddeld behandelingseffect gaf (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; gebruik van β -agonisten: -28,28 % vs -43,89 %). Toch bereikte, in vergelijking met beclomethason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50 % van de met beclomethason behandelde patiënten behaalde een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11 % of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42 % van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

In een onderzoek van 8 weken bij kinderen van 6 t/m 14 jaar, verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo de ademhalingsfunctie significant (FEV₁: 8,71 % vs 4,16 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde) en verminderde het naar behoefte gebruik van β -agonisten (-11,7 % vs +8,2 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason via inhalatie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar met licht persisterend astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason voor wat betreft verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFDs), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs in de montelukastgroep toe van 61,6 tot 84,0 en in de fluticasongroep van 60,9 tot 86,7. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van het percentage astma-RFD's was statistisch significant (-2,8 met een 95 % CI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet voor klinische non-inferioriteit.

Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op secundaire variabelen die gedurende de behandelingsperiode van 12 maanden werden beoordeeld:

FEV₁ nam in de montelukastgroep toe van 1,83 l naar 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 l naar 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV₁ was -0,02 l met een 95 %-CI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ was in de montelukastgroep 0,6 % en in de fluticasongroep 2,7 %. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ was significant: -2,2 % met een 95 %-CI van -3,6, -0,7.

Het percentage dagen met β -agonistgebruik nam in de montelukastgroep af van 38,0 naar 15,4 en in de fluticasongroep van 38,5 naar 12,8. Het verschil tussen de groepen in LS mean voor percentage dagen met β -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95 %-CI van 0,9, 4,5.

Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerde astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een niet gepland bezoek aan de arts, spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was) was in de montelukastgroep 32,2 en in de fluticasongroep 25,6; het relatief risico (95 %-CI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84). Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de studieperiode was in de montelukastgroep 17,8 % en in de fluticasongroep 10,5 %. Het verschil tussen de groepen in LS mean was significant 7,3 % met een 95 %-CI van 2,9; 11,7.

In een 12 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een consistente verbetering van de astmacontroleparameters ongeacht de gebruikte ontstekingsremmer (corticosteroïden voor

inhalatie/verneveling of natriumcromoglicaat voor inhalatie/verneveling). 60 % van de patiënten gebruikte geen andere ontstekingsremmende therapie. Montelukast gaf in vergelijking met placebo een significante verbetering van de dagsymptomen (waaronder hoest, piepen, moeilijk ademen en beperking van de activiteiten) en nachtelijke symptomen. Montelukast gaf ook een aanzienlijke vermindering van de behoefte aan β -agonisten en corticosteroïden bij verergering van de astma in vergelijking met placebo. Patiënten die montelukast kregen, hadden meer dagen zonder astma dan die op placebo. Het behandelingseffect trad na de eerste dosis op.

In een 12 maanden durend placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties, gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een significante ($p \leq 0,001$) vermindering van de jaarfrequentie van astma-exacerbatie-episodes (EE) (respectievelijk 1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE wordt gedefinieerd als ≥ 3 achtereenvolgende dagen met symptomen overdag waarvoor een β -agonist of corticosteroïd (oraal of geïnhaleerd) nodig was, of een ziekenhuisopname wegens astma]. De procentuele vermindering in jaarfrequentie EE was 31,9 % met een 95 %-BI van 16,9, 44,1.

De werkzaamheid van montelukast wordt ondersteund bij kinderen van 6 maanden t/m 2 jaar op grond van extrapolatie van de aangetoonde werkzaamheid bij astmapatiënten van 2 jaar en ouder, en is gebaseerd op soortgelijke farmacokinetische gegevens, en ook de veronderstelling dat het beloop, de pathofysiologie van de ziekte en het effect van het geneesmiddel bij deze populaties in hoge mate overeenkomen.

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV_1 : 22,33 % bij montelukast vs. 32,40 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV_1 voor inspanning: 44,22 min. vs. 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar (maximaal verlies aan FEV_1 : 18,27 % vs. 26,11 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV_1 voor inspanning: 17,76 min. vs. 27,98 min.). Dit effect werd in beide studies aangetoond op het einde van het eenmaaldaags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroïden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV_1 8,55 % vs. -1,74 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β -agonisten van -27,78 % vs. 2,09 % t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie. Na orale toediening wordt montelukast snel geabsorbeerd. Voor de filmomhulde tabletten 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) 3 uur (T_{max}) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64 %. De orale biologische beschikbaarheid en C_{max} worden niet door een standaardmaaltijd beïnvloed. De veiligheid en werkzaamheid zijn in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de filmomhulde tablet 10 mg ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de kauwtablet 5 mg wordt de C_{max} 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73 % en vermindert tot 63 % bij een standaardmaaltijd.

Met de kauwtablet 4 mg wordt bij nuchtere kinderen van 2 t/m jaar de $C_{\max}$ twee uur na toediening bereikt. Bij volwassenen die de tablet 10 mg krijgen, is de gemiddelde $C_{\max}$ 66 % hoger terwijl de gemiddelde $C_{\min}$ lager is.

Granulaat 4 mg is bio-equivalent aan de kauwtablet 4 mg bij toediening aan volwassenen op de nuchtere maag. Bij kinderen van 6 maanden t/m 2 jaar wordt de $C_{\max}$ 2 uur na toediening van het granulaat 4 mg bereikt. De $C_{\max}$ is bijna 2x zo hoog als bij volwassenen die een tablet 10 mg krijgen. Gelijktijdige toediening van appelmoes of een vetrijke standaardmaaltijd met het granulaat had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van montelukast, zoals vastgesteld op grond van de AUC (1225,7 vs. 1223,1 ng.u/ml met respectievelijk zonder appelmoes, en 1191,8 vs. 1148,5 ng.u/ml met respectievelijk zonder een vetrijke standaardmaaltijd).

Verdeling. Montelukast wordt voor meer dan 99 % aan de plasma-eiwitten gebonden. Het verdeelvolumen van montelukast in steady state is gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gemerkt montelukast blijkt dat de bloed-hersenbarrière in geringe mate wordt gepasseerd. Daarnaast waren de concentraties gemerkte stof 24 uur na toediening in alle andere weefsels minimaal.

Biotransformatie. Montelukast wordt in hoge mate gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doses waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast bij volwassenen en kinderen in steady state niet meetbaar.

Uit onderzoek *in-vitro* met menselijke levermicrosomen blijkt dat het cytochroom P450 3A4, 2A6 en 2C9 bij het metabolisme van montelukast betrokken zijn. Op grond van nadere gegevens uit *in-vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast het cytochroom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het therapeutisch effect van montelukast is minimaal.

Eliminatie. Bij gezonde volwassenen is de plasmaklaring van montelukast gemiddeld 45 ml/min. Na een orale dosis radioactief gemerkt montelukast werd na 5 dagen verzameling van de feces 86 % van de radioactiviteit teruggevonden en < 0,2 % werd in de urine teruggevonden. In combinatie met de geschatte orale biologische beschikbaarheid van montelukast blijkt hieruit dat montelukast en zijn metabolieten bijna geheel met de gal worden uitgescheiden.

Kenmerken bij patiënten. Bij ouderen of patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis verricht. Omdat montelukast en de metabolieten met de gal worden uitgescheiden, kan verwacht worden dat de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet hoeft te worden aangepast. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score >9).

Met hoge doses montelukast (20 tot 60 maal de aanbevolen dosis voor volwassenen) werd een vermindering van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dit werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren toegenomen: excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendysbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan die bij de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van >24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de fertiliteitstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (>69 maal de klinische systemische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling bij een klinische dosis. Er werden geen afwijkingen vastgesteld bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er was geen sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

Vastgesteld werd dat montelukast in doseringen tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200 maal de systemische blootstelling) bij muizen niet fototoxisch was voor UVA, UVB of spectra van zichtbaar licht.

Montelukast was niet mutageen in *in-vitro*- of *in-vivo*-testen en niet tumorverwekkend in knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Hyprolose (E 463)
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakt in polyethyleen/aluminium/polyester sachet in doosjes van 7, 20, 28 en 30 sachets.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

{Nationaal in te vullen}

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

{Nationaal in te vullen}

9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

{Nationaal in te vullen}

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/YYYY}

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FANTASIENAAM1

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén kauwtablet bevat natriummontelukast, overeenkomend met 4 mg montelukast.

Hulpstof: Aspartaam (E 951) 1,2 mg per tablet.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet

Roze tablet, ovaal, biconvex, met aan de ene kant SINGULAIR en aan de andere kant MSD 711 ingeslagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

SINGULAIR wordt toegepast bij de behandeling van astma, als combinatietherapie, bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met licht tot matig persisterend astma die onvoldoende onder controle is met inhalatiecorticosteroïden én bij wie kortwerkende β -agonisten, naar behoefte gebruikt, onvoldoende klinische controle van de astma geven.

SINGULAIR kan ook een alternatieve behandelingsoptie zijn voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud met licht persisterend astma zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en waarvoor aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.2).

SINGULAIR wordt eveneens toegepast ter voorkoming van astma bij patiënten vanaf 2 jaar, wanneer de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van een kauwtablet, is er granulaat verkrijgbaar (zie productinformatie van SINGULAIR 4 mg granulaat) De dosering voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is 1 kauwtablet van 4 mg per dag 's avonds. Wanneer SINGULAIR wordt ingenomen met voedsel, moet dit gebeuren één uur voor of twee uur na de inname van voedsel. Binnen deze leeftijdsgroep hoeft de dosering niet te worden aangepast. SINGULAIR kauwtabletten 4 mg worden niet aanbevolen voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Algemene aanbevelingen. SINGULAIR heeft binnen een dag een therapeutisch effect op de controleparameters van astma. Patiënten moeten de instructie krijgen om zowel in perioden waarin de astma onder controle is als in perioden waarin de astma verergert SINGULAIR te blijven gebruiken.

De dosering hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie of lichte tot matigernstige leverinsufficiëntie. Er zijn geen gegevens bekend over patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. De dosering is voor mannelijke en vrouwelijke patiënten gelijk.

SINGULAIR als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden bij licht persisterend astma:

Montelukast wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met matig persisterend astma. Gebruik van montelukast als alternatieve behandelingsoptie voor laag gedoseerde inhalatiecorticosteroïden voor kinderen met licht persisterend astma moet alleen worden overwogen bij patiënten zonder recente voorgeschiedenis van ernstige astma-aanvallen waarvoor orale corticosteroïden nodig waren, en die hebben laten zien niet in staat te zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken (zie rubriek 4.1). Licht persisterend astma wordt gedefinieerd als astmasymptomen vaker dan één keer per week maar minder dan eenmaal per dag, nachtelijke symptomen vaker dan twee keer per maand maar minder dan eenmaal per week, met een normale longfunctie tussen de aanvallen. Als de astmacontrole bij de follow-up (meestal binnen een maand) niet voldoende is, moet de behoefte aan aanvullende of andere ontstekingsremmende therapie worden beoordeeld op basis van het stappenplan voor astmathérapie. De astmacontrole bij de patiënten moet periodiek worden beoordeeld.

Singulair als profylaxe van astma bij patiënten van 2 t/m 5 jaar bij wie de voornaamste factor door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie is:

Bij patiënten van 2 t/m 5 jaar kan door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie de voornaamste manifestatie van persisterend astma zijn waarvoor behandeling met inhalatiecorticosteroïden nodig is. Patiënten moeten na 2 tot 4 weken behandeling met montelukast worden beoordeeld. Als een adequate reactie uitblijft, moet een aanvullende of andere therapie worden overwogen.

Therapie met SINGULAIR in relatie tot andere astmabehandelingen.

Als behandeling met SINGULAIR wordt toegevoegd aan inhalatiecorticosteroïden, mogen inhalatiecorticosteroïden niet abrupt door SINGULAIR worden vervangen (zie rubriek 4.4).

Voor volwassenen van 15 jaar of ouder zijn filmomhulde tabletten 10 mg verkrijgbaar.

Voor kinderen van 6 t/m 14 jaar zijn kauwtabletten 5 mg verkrijgbaar.

Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar is granulaat 4 mg verkrijgbaar.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënten moeten het advies krijgen om nooit oraal montelukast te gebruiken ter behandeling van acute astma-aanvallen en om hun gebruikelijke noodmedicatie bij de hand te houden. Wanneer een acute aanval optreedt, moet een kortwerkende inhalatie- β -agonist worden gebruikt. De patiënten moeten zo snel mogelijk het advies van hun arts inwinnen wanneer zij meer inhalaties van een kortwerkende β -agonist dan gewoonlijk nodig hebben.

Orale of inhalatiecorticosteroïden mogen niet abrupt door montelukast worden vervangen.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat de dosering van orale corticosteroïden kan worden verlaagd wanneer montelukast gelijktijdig wordt toegediend.

In zeldzame gevallen hebben patiënten die werden behandeld met anti-astmamiddelen waaronder montelukast zich gemeld met systemische eosinofilie, soms met klinische kenmerken van vasculitis

passend bij syndroom van Churg-Strauss, een aandoening die vaak met systemische corticosteroïden behandeld wordt. Deze gevallen hingen meestal, maar niet altijd, samen met vermindering of stopzetting van de behandeling met orale corticosteroïden. De mogelijkheid dat leukotrieenreceptorantagonisten in verband gebracht kunnen worden met het optreden van Churg-Strauss-syndroom kan noch uitgesloten, noch vastgesteld worden. Artsen moeten alert zijn op eosinofilie, vasculitische uitslag, verergering van pulmonaire symptomen, cardiale complicaties en/of neuropathie die bij hun patiënten kunnen optreden. Patiënten die deze symptomen krijgen, moeten opnieuw worden beoordeeld en hun behandeling moeten worden geëvalueerd.

SINGULAIR bevat aspartaam, een bron van fenylalanine. Patiënten met fenylketonurie dienen in aanmerking te nemen dat elke kauwtablet 4 mg een hoeveelheid fenylalanine equivalent aan 0,674 mg fenylalanine per dosis bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Montelukast kan gelijktijdig worden gebruikt met andere therapieën die gewoonlijk ter profylaxe en chronische behandeling van astma worden gebruikt. Bij interactieonderzoeken vertoonde de aanbevolen klinische dosering van montelukast geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van de volgende geneesmiddelen: theofylline, prednison, prednisolon, orale anticonceptiva (ethinyloestradiol/norethindron 35/1), terfenadine, digoxine en warfarine.

De oppervlakte onder de plasmaconcentratiecurve (AUC) voor montelukast werd bij gelijktijdige toediening van fenobarbital met ongeveer 40 % verlaagd. Aangezien montelukast gemetaboliseerd wordt door CYP 3A4, is voorzichtigheid geboden, vooral bij kinderen, wanneer montelukast samen met inductoren van CYP 3A4 wordt toegediend, zoals fenytoïne, fenobarbital en rifampicine.

Uit onderzoek *in vitro* blijkt dat montelukast een krachtige remmer van CYP 2C8 is. Maar gegevens uit een klinisch geneesmiddelinteractieonderzoek met montelukast en rosiglitazon (als modelsubstraat voor geneesmiddelen die primair door CYP 2C8 gemetaboliseerd worden) lieten zien dat montelukast geen remming geeft van CYP 2C8 *in vivo*. Daarom zal montelukast naar verwachting geen significante invloed hebben op het metabolisme van geneesmiddelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. paclitaxel, rosiglitazon en repaglinide).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens de zwangerschap

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen schadelijke effecten uit voor de zwangerschap of de ontwikkeling van het embryo/de foetus.

Beperkte gegevens uit de beschikbare zwangerschapsdatabases wijzen niet in de richting van een causaal verband tussen SINGULAIR en misvormingen (d.w.z. afwijkingen aan ledematen) die sinds de introductie van het product wereldwijd in zeldzame gevallen zijn gemeld.

Tijdens de zwangerschap mag SINGULAIR alleen worden gebruikt als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

Gebruik tijdens de borstvoeding

In onderzoek bij ratten bleek montelukast in de moedermelk te worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Het is niet bekend of montelukast bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vrouwen die borstvoeding geven mogen SINGULAIR alleen gebruiken als het duidelijk noodzakelijk wordt geacht.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Montelukast zal naar verwachting geen invloed hebben op het vermogen van een patiënt om auto te rijden of machines te bedienen. Echter, in zeer zeldzame gevallen hebben patiënten slaperigheid of duizeligheid gemeld.

4.8 Bijwerkingen

Montelukast is in klinische studies als volgt beoordeeld:

- 10 mg filmomhulde tabletten bij ongeveer 4000 volwassen patiënten van 15 jaar en ouder
- 5 mg kauwtabletten bij ongeveer 1750 kinderen in de leeftijdscategorie van 6 t/m 14 jaar en
- 4 mg kauwtabletten bij 851 kinderen in de leeftijdscategorie van 2 t/m 5 jaar.

De volgende geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen werden vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gemeld in klinische studies bij met montelukast behandelde patiënten en met een grotere incidentie dan bij met placebo behandelde patiënten:

Lichaamssysteem	Volwassen patiënten 15 jaar en ouder (twee 12-weekse studies; n=795)	Kinderen 6 t/m 14 jaar oud (een 8-weekse studie; n=201) (twee 56 weekse studies; n=615)	Kinderen 2 t/m 5 jaar oud (een 12-weekse studie; n=461) (een 48 weekse studie; n=278)
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	hoofdpijn	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	buikpijn		buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen			dorst

Bij langdurige behandeling in klinisch onderzoek bij een beperkt aantal patiënten gedurende twee jaar bij volwassenen en gedurende 12 maanden bij kinderen van 6 t/m 14 jaar oud veranderde het veiligheidsprofiel niet. 502 kinderen van 2 t/m 5 jaar oud werden behandeld met montelukast gedurende tenminste 3 maanden, 338 gedurende 6 maanden of langer, en 534 patiënten gedurende 12 maanden of langer. Bij langdurige behandeling veranderde het veiligheidsprofiel bij deze patiënten ook niet.

Sinds het geneesmiddel op de markt is gekomen, zijn de volgende bijwerkingen gemeld:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: sterkere neiging tot bloeden.

Immuunsysteemaandoeningen: overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en infiltratie van eosinofielen in de lever.

Psychische stoornissen: abnormaal dromen waaronder nachtmerries, hallucinaties, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit (waaronder prikkelbaarheid, rusteloosheid, agitatie waaronder agressief gedrag en tremoren), depressie, zeer zeldzame gevallen van suïcidale gedachten/gedrag.

Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid, sufheid, paresthesie/hypo-esthesie, toeval

Hartaandoeningen: palpitaties.

Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree, droge mond, dyspepsie, misselijkheid, braken

Lever- en galaandoeningen: verhoogde spiegels van serumtransaminases (ALT, AST), cholestatische hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen: angioedeem, blauwe plekken, urticaria, pruritus, uitslag, erythema nodosum.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen: arthralgie, myalgie inclusief spierkrampen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: asthenie/vermoeidheid, malaise, oedeem.

In zeer zeldzame gevallen is het syndroom van Churg-Strauss (CSS) gemeld bij astmapatiënten tijdens de behandeling met montelukast (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke gegevens beschikbaar over de behandeling van een overdosering van montelukast. Bij onderzoek naar chronisch astma in volwassen patiënten is montelukast 22 weken lang toegediend in doseringen tot 200 mg per dag, en in korte studies gedurende ongeveer een week in doseringen tot 900 mg per dag zonder klinisch belangrijke bijwerkingen.

Sinds de introductie van het geneesmiddel en in klinisch onderzoek met montelukast zijn er meldingen van acute overdosering, waaronder meldingen bij volwassenen en kinderen met doses tot 1000 mg (ongeveer 61 mg/kg bij een kind van 42 maanden). De waargenomen klinische en laboratoriumbevindingen pasten bij het veiligheidsprofiel bij volwassenen en kinderen. Bij de meeste gevallen van overdosering waren er geen bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen pasten bij het veiligheidsprofiel van montelukast en omvatten: buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en psychomotorische hyperactiviteit.

Het is niet bekend of montelukast door peritoneale- of hemodialyse gedialyseerd kan worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Leukotriënenreceptorantagonist

ATC-code: R03D C03

De cysteïnylleukotriënen (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4), zijn krachtige ontstekings-eicosanoiden die uit verschillende cellen worden vrijgemaakt, waaronder mestcellen en eosinofielen. Deze belangrijke pro-astmamediatoren binden zich aan cysteïnylleukotriënenreceptoren (CysLT) die bij mensen in de luchtwegen worden aangetroffen en veroorzaken verschillende respiratoire effecten, waaronder bronchoconstrictie, slijmsecretie, vaatpermeabiliteit en mobilisering van eosinofielen.

Montelukast is een oraal actieve verbinding die zich met een hoge mate van affiniteit en selectiviteit aan de CysLT₁-receptor bindt. In klinische studies veroorzaken doses montelukast vanaf 5 mg een blokkering van door ingeademde LTD_4 opgewekte bronchoconstrictie. Bronchodilatatie werd waargenomen binnen twee uur na orale toediening. De door een β -agonist veroorzaakte bronchodilatatie was additief aan die welke geïnduceerd werd door montelukast. Behandeling met montelukast gaf een remming van de door blootstelling aan antigeen opgewekte bronchoconstrictie, zowel in de vroege als in de late fase. In vergelijking met placebo gaf montelukast bij volwassenen en kinderen een vermindering van het aantal eosinofielen in perifere bloed. In een ander onderzoek gaf behandeling met montelukast een significante vermindering van de eosinofielen in de luchtwegen (gemeten in het sputum). In volwassen- en kinderen van 2 t/m 14 jaar verlaagt montelukast vergeleken met placebo de eosinofielen in het perifere bloed, met een betere klinische beheersing van de astma.

In klinisch onderzoek bij volwassenen werd met montelukast 10 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo, een significante verbetering aangetoond van de ochtend 1-secondewaarde: FEV₁ (Forced Expiratory Volume in one second) (10,4 % vs 2,7 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde), van het ochtend maximaal uitademingsdebiet: PEF_R (Peak Expiratory Flow Rate) (24,5 l/min vs 3,3 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde), en een significante vermindering van de totale behoefte aan β -agonisten (-26,1 % vs -4,6 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde). De door de patiënt gemelde dag- en nachtsymptoomscore was significant beter dan met placebo.

In onderzoek bij volwassenen werd aangetoond dat montelukast het klinische effect van inhalatiecorticosteroïden vergroot (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor inhalatiebeclomethason plus montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; gebruik van β -agonisten: -8,70 % vs 2,64 %). In vergelijking met inhalatiebeclomethason (200 μ g tweemaal daags met voorzetkamer) vertoonde montelukast een snellere initiële respons, hoewel beclomethason over de gehele 12 weken van het onderzoek genomen een sterker gemiddeld behandelingseffect gaf (% verandering t.o.v. de uitgangswaarde voor montelukast in vergelijking met beclomethason, respectievelijk voor FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; gebruik van β -agonisten: -28,28 % vs -43,89 %). Toch bereikte, in vergelijking met beclomethason, een hoog percentage met montelukast behandelde patiënten een soortgelijke klinische respons (bijvoorbeeld, 50 % van de met beclomethason behandelde patiënten behaalde een verbetering in FEV₁ van ongeveer 11 % of meer boven de uitgangswaarde terwijl ongeveer 42 % van de met montelukast behandelde patiënten dezelfde respons behaalde).

In een 12 weken durend, placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een consistente verbetering van de astmacontroleparameters ongeacht de gebruikte ontstekingsremmer (corticosteroïden voor inhalatie/verneveling of natriumcromoglicaat voor inhalatie/verneveling). 60 % van de patiënten gebruikte geen andere ontstekingsremmende therapie. Montelukast gaf in vergelijking met placebo een significante verbetering van de dagsymptomen (waaronder hoest, piepen, moeilijk ademen en beperking van de activiteiten) en nachtelijke symptomen. Montelukast gaf ook een aanzienlijke vermindering van de behoefte aan β -agonisten en corticosteroïden bij verergering van de astma in vergelijking met placebo. Patiënten die montelukast kregen, hadden meer dagen zonder astma dan die op placebo. Het behandelingseffect trad na de eerste dosis op.

In een 12 maanden durend placebogecontroleerd onderzoek bij kinderen van 2 t/m 5 jaar met licht astma en episodische exacerbaties, gaf montelukast 4 mg eenmaal daags in vergelijking met placebo een significante ($p \leq 0,001$) vermindering van de jaarfrequentie van astma-exacerbatie-episodes (EE) (respectievelijk 1,60 EE vs. 2,34 EE) [EE wordt gedefinieerd als ≥ 3 achtereenvolgende dagen met symptomen overdag waarvoor een β -agonist of corticosteroïd (oraal of geïnhaleerd) nodig was, of een ziekenhuisopname wegens astma]. De procentuele vermindering in jaarfrequentie EE was 31,9 % met een 95 %-BI van 16,9, 44,1.

In een onderzoek van 8 weken bij kinderen van 6 t/m 14 jaar, verbeterde montelukast 5 mg eenmaal per dag, in vergelijking met placebo de ademhalingsfunctie significant (FEV₁: 8,71 % vs 4,16 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde; ochtend-PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min verandering t.o.v. de uitgangswaarde) en verminderde het naar behoefte gebruik van β -agonisten (-11,7 % vs +8,2 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde).

In een 12 maanden durend onderzoek waarin de werkzaamheid van montelukast op de astmacontrole werd vergeleken met fluticason via inhalatie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar met licht persisterend astma, was montelukast niet inferieur aan fluticason voor wat betreft verhoging van het percentage astma-rescue-vrije dagen (RFDs), het primaire eindpunt. Gemiddeld over de 12 maanden durende behandelingsperiode nam het percentage astma-RFDs in de montelukastgroep toe van 61,6 tot 84,0 en

in de fluticasongroep van 60,9 tot 86,7. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van het percentage astma-RFD's was statistisch significant (-2,8 met een 95 % CI van -4,7, -0,9), maar viel binnen de vooraf gedefinieerde limiet voor klinische non-inferioriteit.

Zowel montelukast als fluticason verbeterde ook de astmacontrole op secundaire variabelen die gedurende de behandelingsperiode van 12 maanden werden beoordeeld:

FEV₁ nam in de montelukastgroep toe van 1,83 l naar 2,09 l en in de fluticasongroep van 1,85 l naar 2,14 l. Het verschil tussen de groepen in LS mean verhoging van de FEV₁ was -0,02 l met een 95 %-CI van -0,06, 0,02. De gemiddelde verhoging t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ was in de montelukastgroep 0,6 % en in de fluticasongroep 2,7 %. Het verschil in LS mean voor verandering t.o.v. baseline in % voorspelde FEV₁ was significant: -2,2 % met een 95 %-CI van -3,6, -0,7.

Het percentage dagen met β -agonistgebruik nam in de montelukastgroep af van 38,0 naar 15,4 en in de fluticasongroep van 38,5 naar 12,8. Het verschil tussen de groepen in LS mean voor percentage dagen met β -agonistgebruik was significant: 2,7 met een 95 %-CI van 0,9, 4,5.

Het percentage patiënten met een astma-aanval (een astma-aanval werd gedefinieerd als een periode van verergerde astma waarvoor behandeling met orale steroïden, een niet gepland bezoek aan de arts, spoedeisende hulp of ziekenhuisopname nodig was) was in de montelukastgroep 32,2 en in de fluticasongroep 25,6; het relatief risico (95 %-CI) was significant en gelijk aan 1,38 (1,04, 1,84).

Het percentage patiënten met gebruik van systemische (voornamelijk orale) corticosteroïden in de studieperiode was in de montelukastgroep 17,8 % en in de fluticasongroep 10,5 %. Het verschil tussen de groepen in LS mean was significant 7,3 % met een 95 %-CI van 2,9; 11,7.

In een 12 weken durend onderzoek bij volwassenen verminderde montelukast significant de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie (maximaal verlies aan FEV₁: 22,33 % bij montelukast vs 32,40 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV₁ voor inspanning: 44,22 min. vs 60,64 min.). Dit effect bleef behouden gedurende de studieperiode van 12 weken. Een vermindering van de door inspanning veroorzaakte bronchoconstrictie werd eveneens aangetoond in een korte studie bij kinderen van 6 t/m 14 jaar (maximaal verlies aan FEV₁: 18,27 % vs 26,11 % bij placebo; tijd tot herstel naar een waarde binnen de 5 % van de uitgangswaarde van de FEV₁ voor inspanning: 17,76 min. vs 27,98 min.). Dit effect werd in beide studies aangetoond op het einde van het eenmaaldaags doseringsinterval.

Bij voor aspirine gevoelige astmapatiënten, gelijktijdig behandeld met orale en/of inhalatiecorticosteroïden, leidde gebruik van montelukast, in vergelijking met placebo, tot een significante verbetering van de beheersing van astma (FEV₁ 8,55 % vs -1,74 % verandering t.o.v. de uitgangswaarde en een vermindering van het totale gebruik van β -agonisten van -27,78 % vs 2,09 % t.o.v. de uitgangswaarde).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie. Na orale toediening wordt montelukast snel geabsorbeerd. Voor de filmomhulde tabletten 10 mg wordt de gemiddelde piekplasmaconcentratie ($C_{\max}$) 3 uur ($T_{\max}$) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 64 %. De orale biologische beschikbaarheid en $C_{\max}$ worden niet door een standaardmaaltijd beïnvloed. De veiligheid en werkzaamheid zijn in klinisch onderzoek aangetoond, waarbij de filmomhulde tablet 10 mg ongeacht het tijdstip van voedselinname werd toegediend.

Voor de kauwtablet 5 mg wordt de $C_{\max}$ 2 uur na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt. De gemiddelde orale biologische beschikbaarheid is 73 % en vermindert tot 63 % bij een standaardmaaltijd.

Met de kauwtablet 4 mg wordt bij nuchtere kinderen van 2 t/m 5 jaar de $C_{\max}$ twee uur na toediening bereikt. Bij volwassenen die de tablet 10 mg krijgen, is de gemiddelde $C_{\max}$ 66 % hoger terwijl de gemiddelde $C_{\min}$ lager is.

Verdeling. Montelukast wordt voor meer dan 99 % aan de plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume van montelukast in steady state is gemiddeld 8-11 liter. Uit onderzoek bij ratten met radioactief gemerkt montelukast blijkt dat de bloed-hersenbarrière in geringe mate wordt gepasseerd. Daarnaast waren de concentraties gemerkte stof 24 uur na toediening in alle andere weefsels minimaal.

Biotransformatie. Montelukast wordt in hoge mate gemetaboliseerd. In studies met therapeutische doses waren de plasmaconcentraties van de metabolieten van montelukast bij volwassenen en kinderen in steady state niet meetbaar.

Uit onderzoek *in-vitro* met menselijke levermicrosomen blijkt dat het cytochroom P450 3A4, 2A6 en 2C9 bij het metabolisme van montelukast betrokken zijn. Op grond van nadere gegevens uit *in-vitro*-onderzoek met menselijke levermicrosomen blijkt dat therapeutische plasmaconcentraties montelukast het cytochroom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 of 2D6 niet remmen. Het aandeel van de metabolieten in het therapeutisch effect van montelukast is minimaal.

Eliminatie. Bij gezonde volwassenen is de plasmaklaring van montelukast gemiddeld 45 ml/min. Na een orale dosis radioactief gemerkt montelukast werd na 5 dagen verzameling van de feces 86 % van de radioactiviteit teruggevonden en < 0,2 % werd in de urine teruggevonden. In combinatie met de geschatte orale biologische beschikbaarheid van montelukast blijkt hieruit dat montelukast en zijn metabolieten bijna geheel met de gal worden uitgescheiden.

Kenmerken bij patiënten. Bij ouderen of patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Er is geen onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis verricht. Omdat montelukast en de metabolieten met de gal worden uitgescheiden, kan verwacht worden dat de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet hoeft te worden aangepast. Er zijn geen gegevens over de farmacokinetiek van montelukast bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score > 9).

Met hoge doses montelukast (20 tot 60 maal de aanbevolen dosis voor volwassenen) werd een vermindering van de plasmaconcentratie van theofylline waargenomen. Dit werd niet waargenomen bij de aanbevolen dosis van 10 mg eenmaal per dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In diertoxiciteitsstudies werden in het serum kleine biochemische veranderingen in ALT, glucose, fosfor en triglyceriden waargenomen, die van voorbijgaande aard waren. De toxiciteitsverschijnselen in dieren waren toegenomen: excretie van speeksel, gastro-intestinale symptomen, diarree en ionendysbalans. Dit trad op bij doses die een > 17 maal grotere systemische blootstelling geven dan de klinische dosis. Bij apen traden de bijwerkingen op bij doseringen van 150 mg/kg/dag (> 232 maal de systemische blootstelling dan die bij de klinische dosering). In dierstudies had montelukast geen invloed op de vruchtbaarheid of voortplanting bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling. Een lichte vermindering van het gewicht van de jongen werd vastgesteld in de fertiliteitsstudie bij vrouwelijke ratten bij een dosis van 200 mg/kg/dag (> 69 maal de klinische systemische blootstelling). In studies bij konijnen werd een hogere incidentie van onvolledige ossificatie waargenomen in vergelijking met dieren uit de controlegroep bij een systemische blootstelling van > 24 maal de klinische systemische blootstelling bij een klinische dosis. Er werden geen afwijkingen vastgesteld bij ratten. Montelukast blijkt bij dieren de placenta te passeren en in de moedermelk te worden uitgescheiden.

Er was geen sterfte na eenmalige orale toediening van natriummontelukast bij doses tot de hoogst onderzochte dosis van 5000 mg/kg bij muizen en ratten (15.000 mg/m² en 30.000 mg/m² bij muizen

respectievelijk ratten). Deze dosis komt overeen met 25.000 maal de aanbevolen dagelijkse dosis bij een volwassen persoon (op basis van een gewicht van een volwassen patiënt van 50 kg).

Vastgesteld werd dat montelukast in doseringen tot 500 mg/kg/dag (ongeveer > 200 maal de systemische blootstelling) bij muizen niet fototoxisch was voor UVA, UVB of spectra van zichtbaar licht.

Montelukast was niet mutageen in *in-vitro*- of *in-vivo*-testen en niet tumorverwekkend in knaagdieren.

6. FARMACEUTISCHEGEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Hyprolose E463)
Rood ijzeroxide (E 172)
Natriumcroscarmellose
Kersensmaakstof
Aspartaam (E 951)
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakt in polyamide/PVC/aluminium blisterverpakkingen in:
Blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 en 200 tabletten.
Blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik van 49, 50 en 56 tabletten.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal in te vullen]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN.

[Nationaal in te vullen]

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal in te vullen]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/YYYY}

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

SINGULAIR 4 mg granulaat– Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SINGULAIR 4 mg granulaat
montelukast
Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén sachet granulaat bevat natriummontelukast, overeenkomend met 4 mg montelukast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat
7 x 1 sachet
20 x 1 sachet
28 x 1 sachet
30 x 1 sachet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

{Nationaal in te vullen}

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

{Nationaal in te vullen}

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

{Nationaal in te vullen}

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

SINGULAIR 4 mg granulaat

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SINGULAIR 4 mg granulaat - Sachet

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

SINGULAIR 4 mg granulaat
montelukast

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oraal gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 sachet

6. OVERIGE

Name of the Marketing Authorisation Holder
[Nationaal in te vullen]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
FANTASIENAAM1– Buitenverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FANTASIENAAM1
montelukast
Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar.

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke kauwtablet bevat natriummontelukast overeenkomend met 4 mg montelukast.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat aspartaam (E 951). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. Naam en adres van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

{Nationaal in te vullen}

12. Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen

{Nationaal in te vullen}

13. Partijnummer

Lot

14. Algemene indeling voor de aflevering

{Nationaal in te vullen}

15. Instructies voor gebruik

16. Informatie in Braille

SINGULAIR 4 mg

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN EN STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

FANTASIENAAM1- blisterverpakking

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FANTASIENAAM1
montelukast

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

{Nationaal in te vullen}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

SINGULAIR 4 mg granulaat montelukast

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat uw kind start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan uw kind voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor uw kind het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij uw kind een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is SINGULAIR en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u SINGULAIR aan uw kind geeft
3. Hoe geef ik SINGULAIR aan mijn kind
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u SINGULAIR
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS SINGULAIR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

SINGULAIR is een leukotriëenreceptor-antagonist die bepaalde substanties, leukotriënen genoemd, blokkeert. Leukotriënen veroorzaken ontsteking (zwellen) en vernauwing van de luchtwegen in de longen. Door de leukotriënen te blokkeren, vermindert SINGULAIR astmasymptomen en houdt het de astma onder controle.

Uw arts heeft SINGULAIR voorgeschreven ter behandeling van de astma van uw kind en ter voorkoming van astmasymptomen overdag en 's nachts.

- SINGULAIR wordt gebruikt voor de behandeling bij patiënten van 6 maanden t/m 5 jaar oud van wie de astma onvoldoende onder controle is met hun medicatie en die aanvullende therapie nodig hebben.
- SINGULAIR kan ook worden gebruikt als alternatieve behandeling voor inhalatiecorticosteroïden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud die onlangs geen orale corticosteroïden voor astma hebben gebruikt en bij wie aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken.
- SINGULAIR helpt ook door inspanning opgewekte vernauwing van de luchtwegen te voorkomen bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Afhankelijk van de symptomen en de ernst van de astma van uw kind zal de arts bepalen hoe SINGULAIR gebruikt moet worden.

Wat is astma?

Astma is een chronische ziekte.

Astma omvat:

- ademhalingsproblemen als gevolg van vernauwde luchtwegen. Deze vernauwing kan afhankelijk van omstandigheden verergeren of verbeteren.
- gevoelige luchtwegen die reageren op verschillende prikkels, zoals sigarettenrook, pollen, koude lucht of inspanning.
- gezwollen (ontstoken) wand van de luchtwegen.

Symptomen van astma zijn onder andere: hoesten, piepende ademhaling en een beklemmend gevoel op de borst.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U UW KIND SINGULAIR GEEFT

Vertel uw arts over medische problemen of allergieën die uw kind heeft of heeft gehad.

Gebruik SINGULAIR niet als uw kind

- allergisch (overgevoelig) is voor montelukast of voor één van de andere bestanddelen van SINGULAIR. (zie rubriek 6. AANVULLENDE INFORMATIE)

Wees extra voorzichtig met SINGULAIR

- Als de symptomen van astma bij uw kind verergeren, moet u direct contact opnemen met uw arts.
- Oraal SINGULAIR is niet bedoeld voor de behandeling van acute astma-aanvallen. Bij een aanval moet u de instructies opvolgen die uw arts u voor uw kind voor dergelijke situaties heeft gegeven. Zorg ervoor dat uw kind altijd het inhalatienoodgeneesmiddel tegen astma-aanvallen bij zich heeft.
- Het is belangrijk dat uw kind alle door uw arts voorgeschreven astmamedicatie blijft innemen. SINGULAIR dient niet de andere astmamedicatie te vervangen die door uw arts voor uw kind is voorgeschreven.
- Als uw kind middelen tegen astma gebruikt, moet u zich ervan bewust zijn dat het noodzakelijk is om uw arts te raadplegen als er een combinatie van symptomen optreedt waaronder een griepachtige aandoening, tintelend gevoel of gevoelloosheid in de armen of benen, verergering van longproblemen, en/of uitslag.
- Uw kind mag geen acetylsalicylzuur (aspirine) of ontstekingsremmende geneesmiddelen (oftewel niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, NSAID's) innemen wanneer deze de astma verergeren.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de manier waarop SINGULAIR werkt, en SINGULAIR kan van invloed zijn op de werking van andere geneesmiddelen die uw kind gebruikt.

Vertel uw arts of apotheker als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Vertel het uw arts als uw kind de volgende geneesmiddelen gebruikt alvorens te starten met SINGULAIR:

- fenobarbital (middel voor de behandeling van epilepsie)
- fenytoïne (middel voor de behandeling van epilepsie)
- rifampicine (middel tegen tuberculose en andere infecties).

Gebruik van SINGULAIR met voedsel en drank

SINGULAIR granulaat kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit onderdeel is niet van toepassing op SINGULAIR 4 mg granulaat, aangezien deze bedoeld zijn voor gebruik door kinderen in de leeftijd van 6 maanden t/m 5 jaar. De onderstaande informatie is echter wel belangrijk met betrekking tot het werkzame bestanddeel montelukast.

Gebruik tijdens de zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden, moeten hun arts raadplegen voordat zij SINGULAIR innemen. Uw arts zal beoordelen of u tijdens deze periode SINGULAIR mag innemen.

Gebruik tijdens het geven van borstvoeding

Het is onbekend of SINGULAIR in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft of wilt geven, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u SINGULAIR inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit onderdeel is niet van toepassing op SINGULAIR 4 mg granulaat, aangezien deze bedoeld zijn voor gebruik door kinderen in de leeftijd van 6 maanden t/m 5 jaar. De onderstaande informatie is echter wel belangrijk met betrekking tot het werkzame bestanddeel montelukast.

Naar verwachting zal SINGULAIR geen invloed hebben op uw vermogen om auto te rijden of machines te bedienen. De reactie op het geneesmiddel kan echter van persoon tot persoon verschillen. Bepaalde bijwerkingen (zoals duizeligheid en sufheid) die zeer zelden werden gemeld bij het gebruik van SINGULAIR kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen.

3. HOE GEEF IK SINGULAIR AAN MIJN KIND

- Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Uw kind moet SINGULAIR elke avond innemen.
- Zelfs als uw kind geen symptomen heeft of als hij/zij een acute astma-aanval heeft, moet hij/zij de tablet innemen.
- Volg bij het geven van SINGULAIR aan uw kind nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel de arts of de apotheker.
- Moet via de mond worden ingenomen.

Voor kinderen van 6 maanden t/m 5 jaar:

Eén sachet SINGULAIR 4 mg granulaat, elke avond in te nemen via de mond.

Als uw kind SINGULAIR krijgt, let er dan op dat uw kind geen andere producten krijgt die hetzelfde werkzame bestanddeel, montelukast, bevatten.

Voor kinderen van 6 maanden t/m 2 jaar is er SINGULAIR 4 mg granulaat verkrijgbaar
Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is er SINGULAIR 4 mg kauwtabletten en 4 mg granulaat verkrijgbaar.
SINGULAIR 4 mg granulaat wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 maanden.

Hoe geef ik SINGULAIR granulaat aan mijn kind?

- Open het sachet pas direct voor gebruik.
- SINGULAIR granulaat kan worden gegeven:
 - direct in de mond;
 - OF gemengd met een lepel zacht voedsel, dat koud of op kamertemperatuur is (bijvoorbeeld appelmoes, ijs, worteltjes en rijst).
- Neem de hele inhoud van het SINGULAIR granulaat met een lepel zacht voedsel, koud of op kamertemperatuur; let erop dat de gehele dosis met het voedsel wordt vermengd.
- Let erop dat het kind direct (binnen 15 minuten) de hele lepel met het granulaat/voedselmengsel krijgt. BELANGRIJK: Bewaar nooit een mengsel met granulaat en voedsel voor gebruik op een later tijdstip.
- SINGULAIR granulaat is niet bedoeld voor oplossing in vloeistof. Uw kind kan na het doorslikken van het SINGULAIR granulaat wel wat drinken.
- SINGULAIR granulaat kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Wat u moet doen als uw kind meer van SINGULAIR heeft ingenomen dan zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind voor advies.

Bij de meeste gevallen van overdosering werden er geen bijwerkingen gemeld. De verschijnselen die bij overdosering bij volwassenen en kinderen het meest optraden, waren buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en hyperactiviteit.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten uw kind SINGULAIR te geven

Probeer SINGULAIR volgens het behandelingsvoorschrift te geven. Als uw kind echter een dosis vergeet, ga dan gewoon met het gebruikelijke schema van één sachet per dag verder.

Geef uw kind geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het gebruik van SINGULAIR

SINGULAIR is alleen werkzaam tegen astma als uw kind het blijft innemen.
Het is van belang dat uw kind SINGULAIR inneemt zolang uw arts dit voorschrijft. Zo blijft de astma onder controle.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag het dan aan de arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan SINGULAIR bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Tijdens klinische onderzoeken met SINGULAIR 4 mg granulaat kwamen de volgende bijwerkingen, die waarschijnlijk verband houden met SINGULAIR, het meest voor (bij tenminste 1 op de 100 maar minder dan 1 op de 10 behandelde patiënten):

- diarree
- overactief zijn
- astma
- schilferige en jeukende huid
- uitslag

Daarnaast werden de onderstaande bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken met SINGULAIR 10 mg, filmomhulde tabletten en SINGULAIR 5 mg of 4 mg, kauwtabletten:

- buikpijn
- hoofdpijn
- dorst

Deze bijwerkingen waren in het algemeen licht van aard en kwamen vaker voor bij patiënten die werden behandeld met SINGULAIR dan bij patiënten die werden behandeld met een placebo (een pil zonder werkzaam bestanddeel).

Bovendien zijn sinds de introductie van het geneesmiddel de volgende bijwerkingen gemeld:

- allergische reacties waaronder uitslag, zwelling van gelaat, lippen, tong en/of keel waardoor ademen of slikken moeilijk wordt), jeuk en netelroos.
- vermoeidheid, rusteloosheid, opgewonden waaronder agressief gedrag, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (tremoren), depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen (in zeer zeldzame gevallen), duizeligheid, sufheid, hallucinaties, abnormaal dromen, waaronder nachtmerries, moeilijk in slaap kunnen komen, tintelingen/verminderde gevoeligheid, toevallen.
- zich niet goed voelen, pijn in gewrichten of spieren, spierkrampen, droge mond, misselijkheid, overgeven, stoornis in de spijsvertering (indigestie), diarree, leverontsteking (hepatitis).
- toegenomen neiging tot bloeden, blauwe plekken, pijnlijke rode bulten onder de huid, meestal op de scheenbenen (erythema nodosum), hartkloppingen.
- vochtophoping (oedeem).

Bij astmapatiënten die worden behandeld met montelukast is een zeer zeldzame combinatie gemeld van symptomen waaronder griepachtige klachten, tintelend of verminderd gevoel in de armen en benen, verergering van longsymptomen en/of huiduitslag (syndroom van Churg-Strauss). U moet direct uw arts waarschuwen als uw kind één of meerdere van deze symptomen krijgt.

Vraag uw arts of apotheker om meer informatie over bijwerkingen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U SINGULAIR

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet na de vervaldatum (zes nummers) die staat vermeld op de sachet na “EXP”. De eerste twee nummers verwijzen naar de maand; de laatste vier naar het jaar. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht
- Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat SINGULAIR

- Het werkzaam bestanddeel is montelukast. Een sachet granulaat bevat natriummontelukast overeenkomend met 4 mg montelukast.
- Andere bestanddelen zijn: Mannitol, hypromellose (E 463) en magnesiumstearaat.

Hoe ziet SINGULAIR er uit en wat is de inhoud van de verpakking

4 mg wit granulaat.

Verpakkingen met 7, 20, 28 en 30 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

*Houder van de vergunning
voor het in de handel brengen en fabrikant*
{Nationaal in te vullen}

Informatie is verstrekt door
{Nationaal in te vullen}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Bulgarije, Cyprus, Estland, Duitsland, Finland, Griekenland, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Noorwegen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Spanje, Verenigd Koninkrijk, IJsland, Zweden

SINGULAIR

Italië

MONTEGEN

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {DD/MM/YYYY}.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

FANTASIENAAM1

montelukast

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat uw kind start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan uw kind voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor uw kind het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als er bij uw kind een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is SINGULAIR en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u SINGULAIR aan uw kind geeft
3. Hoe geef ik SINGULAIR aan mijn kind
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u SINGULAIR
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS SINGULAIR EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

SINGULAIR is een leukotriëenreceptor-antagonist die bepaalde substanties, leukotriënen genoemd, blokkeert. Leukotriënen veroorzaken ontsteking (zwellings) en vernauwing van de luchtwegen in de longen. Door de leukotriënen te blokkeren, vermindert SINGULAIR astmasymptomen en houdt het de astma onder controle.

Uw arts heeft SINGULAIR voorgeschreven ter behandeling van de astma van uw kind en ter voorkoming van astmasymptomen overdag en 's nachts.

- SINGULAIR wordt gebruikt voor de behandeling bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud van wie de astma onvoldoende onder controle is met hun medicatie en die aanvullende therapie nodig hebben.
- SINGULAIR kan ook worden gebruikt als alternatieve behandeling voor inhalatiecorticosteroïden bij patiënten van 2 t/m 5 jaar oud die onlangs geen orale corticosteroïden voor astma hebben gebruikt en bij wie aangetoond is dat ze niet in staat zijn inhalatiecorticosteroïden te gebruiken.
- SINGULAIR helpt ook door inspanning opgewekte vernauwing van de luchtwegen te voorkomen bij patiënten van 2 jaar en ouder.

Afhankelijk van de symptomen en de ernst van de astma van uw kind zal de arts bepalen hoe SINGULAIR gebruikt moet worden.

Wat is astma?

Astma is een chronische ziekte.

Astma omvat:

- ademhalingsproblemen als gevolg van vernauwde luchtwegen. Deze vernauwing kan afhankelijk van omstandigheden verergeren of verbeteren.
- gevoelige luchtwegen die reageren op verschillende prikkels, zoals sigarettenrook, pollen, koude lucht of inspanning.
- gezwollen (ontstoken) wand van de luchtwegen.

Symptomen van astma zijn onder andere: hoesten, piepende ademhaling en een beklemmend gevoel op de borst.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U UW KIND SINGULAIR GEEFT

Vertel uw arts over medische problemen of allergieën die uw kind heeft of heeft gehad.

Gebruik SINGULAIR niet als uw kind

- allergisch (overgevoelig) is voor montelukast of voor één van de andere bestanddelen van SINGULAIR. (zie rubriek 6. AANVULLENDE INFORMATIE)

Wees extra voorzichtig met SINGULAIR

- Als de symptomen van astma bij uw kind verergeren, moet u direct contact opnemen met uw arts.
- Oraal SINGULAIR is niet bedoeld voor de behandeling van acute astma-aanvallen. Bij een aanval moet u de instructies opvolgen die uw arts u voor uw kind voor dergelijke situaties heeft gegeven. Zorg ervoor dat uw kind altijd het inhalatienoodgeneesmiddel tegen astma-aanvallen bij zich heeft.
- Het is belangrijk dat uw kind alle door uw arts voorgeschreven astmamedicatie blijft innemen. SINGULAIR dient niet de andere astmamedicatie te vervangen die door uw arts voor uw kind is voorgeschreven.
- Als uw kind middelen tegen astma gebruikt, moet u zich ervan bewust zijn dat het noodzakelijk is om uw arts te raadplegen als er een combinatie van symptomen optreedt waaronder een griepachtige aandoening, tintelend gevoel of gevoelloosheid in de armen of benen, verergering van longproblemen, en/of uitslag.
- Uw kind mag geen acetylsalicylzuur (aspirine) of ontstekingsremmende geneesmiddelen (oftewel niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen, NSAID's) innemen wanneer deze de astma verergeren.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Sommige geneesmiddelen kunnen van invloed zijn op de manier waarop SINGULAIR werkt, en SINGULAIR kan van invloed zijn op de werking van andere geneesmiddelen die uw kind gebruikt.

Vertel uw arts of apotheker als uw kind andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Vertel het uw arts als uw kind de volgende geneesmiddelen gebruikt alvorens te starten met SINGULAIR:

- fenobarbital (middel voor de behandeling van epilepsie)
- fenytoïne (middel voor de behandeling van epilepsie)
- rifampicine (middel tegen tuberculose en andere infecties).

Gebruik van SINGULAIR met voedsel en drank

Neem FANTASIENAAM1 niet in met voedsel; neem het tenminste 1 uur vóór of 2 uur na gebruik van voedsel in.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit onderdeel is niet van toepassing op de FANTASIENAAM1 aangezien deze bedoeld zijn voor gebruik door kinderen in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. De onderstaande informatie is echter wel belangrijk met betrekking tot het werkzame bestanddeel montelukast.

Gebruik tijdens de zwangerschap

Vrouwen die zwanger zijn of zwanger willen worden, moeten hun arts raadplegen voordat zij SINGULAIR innemen. Uw arts zal beoordelen of u tijdens deze periode SINGULAIR mag innemen.

Gebruik tijdens het geven van borstvoeding

Het is onbekend of SINGULAIR in de moedermelk terechtkomt. Als u borstvoeding geeft of wilt geven, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u SINGULAIR inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit onderdeel is niet van toepassing op de FANTASIENAAM1 aangezien deze bedoeld zijn voor gebruik door kinderen in de leeftijd van 2 t/m 5 jaar. De onderstaande informatie is echter wel belangrijk met betrekking tot het werkzame bestanddeel montelukast.

Naar verwachting zal SINGULAIR geen invloed hebben op uw vermogen om auto te rijden of machines te bedienen. De reactie op het geneesmiddel kan echter van persoon tot persoon verschillen. Bepaalde bijwerkingen (zoals duizeligheid en sufheid) die zeer zelden werden gemeld bij het gebruik van SINGULAIR kunnen bij sommige patiënten van invloed zijn op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van SINGULAIR

SINGULAIR kauwtabletten bevatten aspartaam, waarin fenylalanine voorkomt. Als uw kind lijdt aan fenylketonurie (een zeldzame erfelijke stofwisselingsziekte), houd er dan rekening mee dat elke kauwtablet van 4 mg fenylalanine bevat (oftewel 0,674 mg fenylalanine per kauwtablet van 4 mg).

3. HOE GEEF IK SINGULAIR AAN MIJN KIND

- Dit geneesmiddel mag alleen onder toezicht van een volwassene aan kinderen worden gegeven. Voor kinderen die problemen hebben met het innemen van een kauwtablet, is er granulaat verkrijgbaar
- Zoals voorgeschreven door uw arts mag uw kind slechts één tablet SINGULAIR per dag innemen.

- Zelfs als uw kind geen symptomen heeft of als hij/zij een acute astma-aanval heeft, moet hij/zij de tablet innemen.
- Volg bij het geven van SINGULAIR aan uw kind nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel de arts of de apotheker.
- Uw kind moet de tablet via de mond innemen.

Dosering voor kinderen van 2 t/m en met 5 jaar:

Eén 4 mg kauwtablet eenmaal per dag 's avonds innemen. Neem FANTASIENAAM1 niet met voedsel in; FANTASIENAAM1 dient tenminste 1 uur vóór of 2 uur na gebruik van voedsel te worden ingenomen.

Als uw kind SINGULAIR gebruikt, verzeker uzelf er van dat uw kind geen andere geneesmiddelen inneemt die hetzelfde werkzame bestanddeel (montelukast) bevatten.

Voor kinderen van 2 t/m 5 jaar is er SINGULAIR 4 mg kauwtabletten en 4 mg granulaat verkrijgbaar. Voor kinderen van 6 t/m 14 jaar is er SINGULAIR 5 mg kauwtabletten verkrijgbaar. SINGULAIR 4 mg kauwtabletten worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Wat u moet doen als uw kind meer van SINGULAIR heeft ingenomen dan zou mogen

Neem onmiddellijk contact op met de arts van uw kind voor advies.

Bij de meeste gevallen van overdosering werden er geen bijwerkingen gemeld. De verschijnselen die bij overdosering bij volwassenen en kinderen het meest optraden, waren buikpijn, slaperigheid, dorst, hoofdpijn, braken en hyperactiviteit.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten uw kind SINGULAIR te geven

Probeer SINGULAIR volgens het behandelingsvoorschrift te geven. Als uw kind echter een dosis vergeet, ga dan gewoon met het gebruikelijke schema van één tablet per dag verder.

Geef uw kind geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als uw kind stopt met het gebruik van SINGULAIR

SINGULAIR is alleen werkzaam tegen astma als uw kind het blijft innemen. Het is van belang dat uw kind SINGULAIR inneemt zolang uw arts dit voorschrijft. Zo blijft de astma onder controle.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag het dan aan de arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan SINGULAIR bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Tijdens klinische onderzoeken met FANTASIENAAM1 kwamen de volgende bijwerkingen die waarschijnlijk verband houden met SINGULAIR, het meest voor (bij tenminste 1 op de 100 maar minder dan 1 op de 10 behandelde kinderen):

- buikpijn,
- dorst.

Daarnaast werd de onderstaande bijwerking gemeld tijdens klinische onderzoeken met FANTASIENAAM3 en kauwtabletten van 5 mg:

- hoofdpijn

Deze bijwerkingen waren in het algemeen licht van aard en kwamen vaker voor bij patiënten die werden behandeld met SINGULAIR dan bij patiënten die werden behandeld met een placebo (een pil zonder werkzaam bestanddeel).

Bovendien zijn sinds de introductie van het geneesmiddel de volgende bijwerkingen gemeld:

- allergische reacties waaronder uitslag, zwelling van gelaat, lippen, tong en/of keel waardoor ademen of slikken moeilijk worden), jeuk en netelroos.
- vermoeidheid, rusteloosheid, opgewonden waaronder agressief gedrag, prikkelbaarheid, onwillekeurige bewegingen (tremoren), depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpogingen (in zeer zeldzame gevallen), duizeligheid, sufheid, hallucinaties, abnormaal dromen, waaronder nachtmerries, moeilijk in slaap kunnen komen, tintelingen/verminderde gevoeligheid, toevallen.
- zich niet goed voelen, pijn in gewrichten of spieren, spierkrampen, droge mond, misselijkheid, overgeven, stoornis in de spijsvertering (indigestie), diarree, leverontsteking (hepatitis)
- toegenomen neiging tot bloeden, blauwe plekken, pijnlijke rode bulten onder de huid, meestal op de scheenbenen (erythema nodosum), hartkloppingen.
- vochtophoping (oedeem).

Bij astmapatiënten die worden behandeld met montelukast is een zeer zeldzame combinatie gemeld van symptomen waaronder griepachtige klachten, tintelend of verminderd gevoel in de armen en benen, verergering van longsymptomen en/of huiduitslag (syndroom van Churg-Strauss). U moet direct uw arts waarschuwen als uw kind één of meerdere van deze symptomen krijgt.

Vraag uw arts of apotheker om meer informatie over bijwerkingen. Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U SINGULAIR

- Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet na de vervaldatum (zes nummers) die staat vermeld op de blisterverpakking na “EXP”. De eerste twee nummers verwijzen naar de maand; de laatste vier naar het jaar. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht
- Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat SINGULAIR

- Het werkzame bestanddeel is: montelukast. Iedere kauwtablet bevat natriummontelukast overeenkomend met 4 mg montelukast.

- Andere bestanddelen zijn:

Mannitol, microkristallijne cellulose (E 460a), hypolose (E 463), rood ijzeroxide (E 172), natriumcroscarmellose, kersensmaakstof, aspartaam (E 951) en magnesiumstearaat (E 470b).

Hoe ziet SINGULAIR er uit en de inhoud van de verpakking

De 4 mg, kauwtabletten zijn roze tabletten, ovaal, gebold aan beide kanten, met aan één kant de inscriptie SINGULAIR, aan de andere kant 'MSD 711'.

Blisterverpakkingen van 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 en 200 tabletten.

Blisterverpakkingen voor eenmalig gebruik van 49, 50 en 56 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant</u>	<u>Informatie is verstrekt door</u>
[Nationaal in te vullen]	[Nationaal in te vullen]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

België, Bulgarije, Cyprus, Denemarken, Duitsland, Estland, Finland, Griekenland, Hongarije, Ierland, Italië, Letland, Litouwen, Luxemburg, Malta, Nederland, Noorwegen, Oostenrijk, Polen, Portugal, Roemenië, Slovenië, Slowakije, Spanje, Tsjechië. Verenigd Koninkrijk, IJsland, Zweden
SINGULAIR

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in [DD/MM/YYYY].