

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORMER, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLEN SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Österrike	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Österrike	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Belgien	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bryssel Belgien	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vapzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Tjeckien	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulat	Oral användning	
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair 4mg	4mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nederländerna	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulat	Oral användning	
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grekland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Grekland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grekland	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Ungern	MSD Magyarorszá Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Ungern	Singulair	4mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU, Storbritannien	Singulair Paediatric	4mg	Granulat	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN119BU Storbritannien	Singulair Paediatric	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom Italien	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Oral användning	
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italien	MONTEGEN	4 mg	Granulat	Oral användning	
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom Italien	SINGULAIR	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italien	MONTEGEN	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	
Lettland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lettland	Singulair mini 4 mg granulas	4 mg	Granulat	Oral användning	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Lettland	SIA « Merck Sharp & Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Lettland	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Tugtabletter	Oral användning	4 mg
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litauen	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Oral användning	
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Litauen	SINGULAIR	4 mg	Tugtabletter	Oral användning	4 mg
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bryssel Belgien	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Oral användning	
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Bryssel Belgien	SINGULAIR	4 mg	Tugtabletter	Oral användning	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Oral användning	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Tugtabletter	Oral användning	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Nederländerna	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Nederländerna	Singulair Kleuter	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Polen	SINGULAIR 4	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	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	Granulat	Oral användning	
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	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Rumänien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarest Rumänien	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulat	Oral användning	
Rumänien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarest Rumänien	SINGULAIR 4 mg, comprimate masticabile	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenien	Singulair 4 mg zrncă	4 mg	Granulat	Oral användning	
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenien	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Slovakien	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Nederländerna	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Läkemedlets namn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Innehåll (Koncentration)</u>
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spanien	Singulair 4 mg granulado	4 mg	Granulat	Oral användning	
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spanien	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Granulat	Oral användning	
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Nederländerna	Singulair	4 mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Oral användning	
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Tuggtabletter	Oral användning	4 mg

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV SINGULAIR MED SYNONYMER (SE BILAGA I)

Det aktuella hänskjutningsförfarandet gäller harmonisering av produktinformationen för Singulair 4 mg tuggetabletter och 4 mg oralt granulat för de indikationer som redan godkänts för barn 2 till 5 år och 6 månader till 2 år genom ett förfarande för ömsesidigt godkännande med Finland som referensmedlemsstat. I samband med hänskjutningsförfarandet uppdaterades modul 3, som hade aktualiserats av innehavaren av godkännandet för försäljning, till CTD-format (Common Technical Document).

Den aktiva substansen i Singulair-produkterna är montelukastnatrium, en leukotrien-1-receptorantagonist. Montelukastnatrium har använts som tilläggsbehandling (tillsammans med inhalationssteroider) och för förebyggande behandling mot ansträngningsutlöst bronkkonstriktion.

Läkemedelsformer för pediatrik användning, 4 mg tuggetabletter och 4 mg granulat, har funnits sedan 2000 respektive 2002. Sedan 2002 innefattar indikationerna enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande också monoterapi med läkemedelsformerna med 4 mg för pediatrik behandling av lindrig astma i undantagsfall, dvs. när inhalationskortikosteroider inte kan användas.

Singulair 4 mg tuggetabletter finns i alla nuvarande medlemsstater (samt i Island och Norge) förutom i Frankrike sedan de godkändes genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande 2000. Singulair 4 mg oralt granulat godkändes av 16 medlemsstater (inte av Österrike, Belgien, Tjeckien, Danmark, Frankrike, Ungern, Nederländerna, Polen och Slovakien) genom ett förfarande för ömsesidigt erkännande 2002. Även Island och Norge har beviljat godkännande för försäljning för denna läkemedelsform.

Kvalitet

Innehavaren av godkännandet för försäljning har tillhandahållit harmoniserade versioner av modul 3 i CTD-format för Singulair 4 mg granulat och 4 mg tuggetabletter. Innehavaren av godkännandet för försäljning har också lämnat ett förslag till harmoniserade versioner av de kemisk-farmaceutiska avsnitten i produktresumé och bipacksedel.

Harmonisering av produktresumén

Innehavaren av godkännandet för försäljning valde de avsnitt där stora skillnader förelåg och som var föremål för harmonisering i samband med hänskjutningsförfarandet. Alla övriga avsnitt av produktresuméerna kommer att harmoniseras på det sätt som godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande.

Följande avsnitt av produktresuméerna överlämnades för harmonisering: 4.1 Terapeutiska indikationer, 4.2 Dosering och administreringssätt, 4.3 Kontraindikationer, 4.4 Varningar och försiktighet, 4.8 Biverkningar samt 6.5 Hållbarhet.

De produktresuméer som innehavaren av godkännandet för försäljning har föreslagit är de som har godkänts genom förfarandet för ömsesidigt erkännande i de ”gamla” medlemsstaterna och i Cypern och Island. De indikationer som anges i dessa produktresuméer är de mest restriktiva av de indikationer som är godkända i medlemsstaterna och likaledes de som är godkända i flest länder.

Vidare slutfördes det senaste förfarandet för variation den 10 september 2007, och de produktresuméer som då godkändes överensstämmer med de förslag innehavaren av godkännandet för försäljning har lämnat vid detta hänskjutningsförfarande.

Klinisk effekt: tilläggsbehandling

Singulair är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av astma hos patienter i åldern 6 månader till 5 år med lindrig till måttlig bestående astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande betaagonister ”vid behov” ger otillräcklig klinisk kontroll av astman.

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in stödande dokumentation för denna indikation för 4 mg oralt granulat för barn i åldern 6 månader till 2 år, baserat på farmakokinetiska data PN 136/138, stödande säkerhetsdata PN 176 samt extrapolering av effekt för denna åldersgrupp från effekt visad hos äldre barn (2–5 år, 6–14 år) enligt riktlinjen ICH E11. Ytterligare effektrapporter från två kliniska studier (P176 och P072-02: dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade parallellgruppsstudier) lämnades in för både 4 mg granulat- och 4 mg tugtablettformen. Montelukast visades ge en förbättring av astmavariablerna jämfört med placebo. Montelukasts effekt var blygsam men konsekvent över variabelspektret och överensstämde med de resultat som erhållits från studier på vuxna och på äldre barn.

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning hänvisade också till en ursprunglig ansökan som gällde 10 mg filmdragerade tabletter och 5 mg tugtabletter, i vilken resultat redovisas från två placebokontrollerade kliniska studier med över 1 600 vuxna patienter med lindrig till måttlig astma. Montelukast (10 mg en gång dagligen vid sänggåendet) visades jämfört med placebo förbättra andningsfunktionen, minska astmasymptomen och betaagonistanvändningen samt höja livskvaliteten. I tre aktivt kontrollerade studier med nära 1 000 vuxna patienter med lindrig till måttlig astma visades effekten av montelukast (10 mg en gång dagligen) vara bättre än den som erhöles med placebo, men sämre än den som erhöles med inhalation av beklometasondipropionat (400 mikrogram/dag).

Den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning hänvisade även till en ursprunglig ansökan som gällde 5 mg tugtabletter, vari resultaten från en studie med 336 pediatrika patienter (6–14 år) redovisades. Montelukast (5 mg en gång dagligen) visades ge en antiastmatisk effekt som var större än den som erhöles med placebo. Det fanns dock inga data från studier på pediatrika patienter där montelukast har jämförts med aktiv behandling.

Eftersom effektdata för barn i åldern 6 månader till 2 år inte ansågs särskilt tillförlitliga begärde CHMP att den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning skulle ge en mer detaljerad instruktion i avsnitt 4.2 om hur behandlingens effekt bör övervakas och utvärderas. Slutligen godkändes följande ändring av avsnitt 4.2 i produktresumén för Singulair 4 mg oralt granulat:

Effektdata från kliniska prövningar med pediatrika patienter i åldern 6 månader till 2 år med bestående astma är begränsade. Patienternas svar på montelukastbehandlingen bör bedömas efter 2 till 4 veckor. Behandlingen bör avbrytas om inget behandlingssvar observeras.

Därefter ändrades avsnitt 4.4 i produktresumén för Singulair 4 mg oralt granulat genom tillägg av följande mening:

Diagnosen bestående astma ska hos mycket små barn (6 månaders till 2 års ålder) ställas av barnläkare eller lungspecialist.

Efter noggrant övervägande beslutade CHMP att de kliniska data som redovisats som stöd för tilläggsbehandling av mycket små barn räcker för godkännande, med hänsyn till att denna läkemedelsform är godkänd för användning på barn i åldern 6 månader till 2 år i omkring 52 länder, bland annat i 17 av Europeiska unionens 27 medlemsstater (första godkännandet 2002) samt i Island och Norge. Vid en trendvotering efter en muntlig förklaring från den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning var majoriteten av CHMP:s ledamöter (26+2 för, 3 emot) för att godkänna indikationen enligt förslaget från den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning, inbegripet behandling av mycket små barn (i åldern 6 månader till 2 år) efter det att diagnosen bestående astma har fastställts.

CHMP godkände därför följande föreslagna indikation för 4 mg tugtabletter:

”SINGULAIR är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av astma hos patienter i åldern 2 till 5 år med lindrig till måttlig bestående astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande betaagonister ”vid behov” ger otillräcklig klinisk kontroll av astman.”

CHMP godkände därför följande föreslagna indikation för 4 mg oralt granulat:

”SINGULAIR är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av astma hos patienter i åldern 6 månader till 5 år med lindrig till måttlig bestående astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande betaagonister ”vid behov” ger otillräcklig klinisk kontroll av astman.”

Klinisk effekt: monoterapi vid behandling av astma

Singulair kan också vara ett behandlingsalternativ till en låg dos av inhalationskortikosteroider för patienter (4 mg granulat, tuggtabletter: 2 till 5 års ålder) med lindrig bestående astma som inte har en aktuell sjukdomshistoria med svåra astmaanfall som har krävt behandling med orala kortikosteroider och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider.

Två långtidsstudier redovisades som stöd för indikationen monoterapi. Båda var dubbelblinda, randomiserade parallellgruppsstudier. Studien P910 (behandlingslängd 52 veckor) utfördes på 6 till 14 år gamla pediatrika patienter och studien P907 på 2 till 6 år gamla patienter. Resultaten från P910 tyder på att ett lika bra förhållande mellan nytta och risk kan uppnås med montelukast som med inhalation av flutikason vid behandling av lindrig bestående astma hos barn. Effekten av montelukastbehandling är mindre än den som erhålls med flutikason, men skillnaden är tillräckligt liten för att inte vara av klinisk betydelse och kan kompenseras av bättre följsamhet tack vare att montelukast tas en gång dagligen oralt medan flutikason inhaleras två gånger dagligen. En annan fördel med montelukast är att det inte påverkar barns tillväxthastighet. Resultaten från P907 visade att montelukast hade effekt i förhållande till placebo.

Eftersom effektdata saknas för denna indikation för patienter yngre än 2 år rådfrågade CHMP pediatrika kommittén när det gällde extrapoleringen av data från studier gjorda med äldre pediatrika patienter för att bedöma montelukasts säkerhet/effekt för mycket små barn. Pediatrika kommittén beslutade utifrån riktlinjer från den globala organisationen för astma (GINA paediatric handbook 2006) och efter ytterligare expertkonsultation att bristen på kliniska data för astmapatienter i åldern 6 månader till 2 år innebär att det inte går att extrapolera farmakokinetiska data för patienter i åldern 2-5 år med diagnosen astma till yngre patienter i åldern 6 månader till 2 år med samma symptom. De väsljud vid andning som observeras hos patienter i den yngre gruppen kan tillskrivas ett antal olika diagnoser (virusinfektion, RSV-bronkiolit eller tidiga symptom på klassisk astma). Pediatrika kommittén menade därför att det fanns behov av studier för att få fram en exakt definition av den patientpopulation som bör få montelukastnatrium som behandling mot lindrig bestående astma.

Den sökande/ innehavaren av godkännandet för försäljning ansöker dock endast om att behålla indikationen för montelukast som monoterapi vid behandling av lindrig till måttlig bestående astma hos barn mellan 2 och 5 års ålder. CHMP godkände därför följande föreslagna indikation för 4 mg tuggtabletter och 4 mg oralt granulat:

”Singulair kan också vara ett behandlingsalternativ till en låg dos av inhalationskortikosteroider för 2 till 5 år gamla patienter med lindrig bestående astma som inte har en aktuell sjukdomshistoria med svåra astmaanfall som har krävt behandling med orala kortikosteroider och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider. ”

Klinisk effekt: ansträngningsutlöst astma

Singulair är också indikerat för förebyggande behandling mot astma med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion som dominerande komponent.

I dubbelblinda, randomiserade studier har det också visats att montelukast har effekt mot ansträngningsutlöst astma hos vuxna. Effekten observerades under 12 veckors behandling. Det fanns inga skillnader i effekt som hade samband med kön eller ras. I en liten studie med 27 pediatrika patienter visades det även att montelukast verkar skydda barn mot andningsutlöst bronkkonstriktion. Indikationen för behandling av yngre pediatrika patienter bygger till stor del på dessa data, med hänsyn till montelukasts farmakokinetiska egenskaper (snabb absorption) och data för vuxna som visar det snabba effekttillslaget.

Med tanke på att det är svårt att bedöma i hur hög grad astma begränsar den fysiska aktiviteten hos mycket små barn (yngre än 2 år) ändrade den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning indikationen så att den gäller endast för minst 2 år gamla barn. Därmed blir den slutliga ändrade indikationen för 4 mg tugtabletter och 4 mg oralt granulat följande:

”Singular är också indikerat för förebyggande behandling mot astma med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion som dominerande komponent hos barn från 2 års ålder.”

CHMP begärde även att den sökande/innehavaren av godkännandet för försäljning skulle ge en mer detaljerad instruktion i avsnitt 4.2 om hur behandlingseffekten skulle övervakas och utvärderas. Därför godkändes följande formulering för avsnitt 4.2, 4 mg tugtabletter och 4 mg oralt granulat:

*”SINGULAIR som förebyggande behandling mot astma med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion som dominerande komponent hos 2 till 5 år gamla patienter.
Hos 2 till 5 år gamla patienter kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara det dominerande symptomet på bestående astma som kräver behandling med inhalationskortikosteroider. Patienternas svar på montelukastbehandlingen bör bedömas efter 2 till 4 veckor. Om ett tillfredsställande behandlingssvar inte erhålls bör tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.”*

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

CHMP rekommenderar ändring av det godkännande för försäljning/de godkännanden för försäljning för vilket/vilka produktresuméer, märkning och bipacksedel finns i bilaga III för Singular med synonymer (se bilaga I) av följande skäl:

- Hänskjutningsförfarandet gällde harmonisering av produktresuméer, märkning, bipacksedel och modul 3.
- Produktresuméer, märkning, bipacksedel och modul 3 enligt förslag från innehavaren av godkännandet för försäljning har bedömts utifrån inlämnad dokumentation och vetenskaplig diskussion inom kommittén.
- CHMP beslutade att godkännandet för försäljning kunde harmoniseras för Singular 4 mg granulat (tidigare betecknat oralt granulat) för patienter från 6 månaders till 5 års ålder för följande indikationer:

- SINGULAIR är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av astma hos patienter i åldern 6 månader till 5 år med lindrig till måttlig bestående astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av inhalationskortikosteroider och hos vilka kortidsverkande betaagonister ”vid behov” ger otillräcklig klinisk kontroll av astman.
- SINGULAIR kan också vara ett behandlingsalternativ till en låg dos av inhalationskortikosteroider för 2 till 5 år gamla patienter med lindrig bestående astma som inte har en aktuell sjukdomshistoria med svåra astmaanfall som har krävt behandling med orala kortikosteroider och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.2).

- SINGULAIR är också indikerat som förebyggande behandling mot astma med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion som dominerande komponent hos barn från 2 års ålder.

- CHMP beslutade att godkännandet för försäljning kunde harmoniseras för Singulair 4 mg tuggtabletter för patienter från 2 till 5 års ålder för följande indikationer:

- SINGULAIR är indikerat som tilläggsbehandling vid behandling av astma hos patienter i åldern 2 till 5 år med lindrig till måttlig bestående astma som inte kontrolleras tillräckligt väl av inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande betaagonister ”vid behov” ger otillräcklig klinisk kontroll av astman.
- SINGULAIR kan också vara ett behandlingsalternativ till en låg dos av inhalationskortikosteroider för 2 till 5 år gamla patienter med lindrig bestående astma som inte har en aktuell sjukdomshistoria med svåra astmaanfall som har krävt behandling med orala kortikosteroider och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.2).
- SINGULAIR är också indikerat som förebyggande behandling mot astma med ansträngningsutlöst bronkkonstriktion som dominerande komponent hos barn från 2 års ålder.

BILAGA III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Singulair 4 mg granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse med granulat innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat

Vitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Singulair är indicerat vid astma som tilläggsbehandling hos barn i åldern 6 månader till 5 år med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Singulair kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn 2 till 5 år gamla med lindrig kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.2).

Singulair är också indicerat som profylax vid astma från 2 års ålder där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

4.2 Dosering och administreringssätt

Singulair 4 mg granulat ska ges till barn under överinseende av en vuxen. Dosen för barn i åldern 6 månader till 5 år är en dospåse 4 mg granulat dagligen till kvällen. Ingen dosjustering inom åldersgruppen är nödvändig. Data från kliniska prövningar med avseende på effekt hos barn i åldern 6 månader till 2 år med kronisk astma är begränsad. Patienter ska utvärderas med avseende på behandlingsvar efter 2 till 4 veckor med montelukast. Behandlingen ska avslutas om man inte ser någon effekt. Singulair 4 mg granulat rekommenderas inte till barn som är yngre än 6 månader.

Administrering av Singulair granulat

Singulair granulat kan ges antingen direkt i munnen eller blandat med en sked kall eller rumstempererad lättuggad mat (t ex äppelmos, glass, morötter eller ris). Dospåsen bör inte öppnas förrän den skall användas. Efter att dospåsen öppnats skall hela dosen av Singulair granulat ges direkt (inom 15 minuter). Om Singulair granulat blandats med mat får blandningen inte sparas för framtida användning. Singulair granulat skall inte lösas i vätska innan det ges. Vätska får dock ges efter administrering. Singulair granulat kan ges utan hänsyn till intag av mat.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Singulair på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådats att fortsätta ta Singulair även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrast astma.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild-måttlig grad av nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Singulair som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma.

Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn i 2 till 5 års ålder med lindrig kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.1). Enligt definition förekommer astmasymtom mer än en gång per vecka men mindre än en gång per dag med nattliga symtom mer än två gånger per månad och mindre än en gång per vecka vid lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis inom en månad) ska behovet av tillägg eller byte av antiinflammatorisk behandling övervägas i enlighet med trappan i rekommendationerna för astmabehandling. Patienternas astmakontroll bör följas upp regelbundet.

Singulair som profylaktisk behandling av astma hos barn i åldern 2 till 5 år där den huvudsakliga komponenten är ansträngningsutlöst bronkkonstriktion:

Hos barn i åldern 2 till 5 år kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara den huvudsakliga manifestationen av kronisk astma som kräver behandling med inhalationssteroider. Patienter ska utvärderas efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Om tillfredsställande effekt inte har uppnåtts ska tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.

Behandling med Singulair i förhållande till andra astmabehandlingar

När Singulair används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider bör en övergång till behandling med enbart Singulair göras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Filmdragerade tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna från 15 år och äldre.

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn 6-14 år.

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga som en alternativ administreringsform till barn i 2-5 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Diagnosen kronisk astma hos mycket små barn (6 månader till 2 år) ska ställas av barnläkare eller lungläkare.

Patienterna skall uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål.

Om ett akut anfall inträffar skall en kortverkande beta-agonist för inhalation användas. Patienterna skall kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande beta-agonister.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalerade eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

Det finns inga data som visar att dosen av orala steroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett

tillstånd som oftast behandlas med systemiska steroider. Oftast, men inte alltid, har dessa fall satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Ett orsakssamband mellan leukotrienreceptorantagonister och Churg-Strauss syndrom kan varken uteslutas eller fastställas. Läkare skall vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom skall utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, perorala p-piller (etinylöstradiol/noretisteron ³⁵/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4 skall försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In-vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paclitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

4.6 Graviditet och amning

Användning under graviditet

Djurstudier har ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder inte på ett orsakssamband mellan Singulair och missbildningar (d v s defekter av extremiteter) som har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsföring i hela världen.

Singulair skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Användning under amning

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.3). Det är ej känt om montelukast utsöndras i bröstmjölks hos människa.

Singulair skall användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast förväntas inte påverka patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner. I mycket sällsynta fall har dock dåsigthet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna patienter 15 år eller äldre.
- 5 mg tugtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6-14 år.

- 4 mg tuggetabletter hos 851 barn i åldern 2-5 år, och
- 4 mg granulat hos 175 barn i åldern 6 månader till 2 år.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos patienter som behandlades med montelukast och med en högre incidens än hos patienter som behandlades med placebo:

Organ	Vuxna patienter 15 år och äldre (två 12-veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)	Barn 2 till 5 år gamla (en 12-veckors studie; n=461) (en 48-veckors studie; n=278)	Barn 6 månader till 2 år gamla (en 6-veckors studie; n=175)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Huvudvärk		Hyperkinesi
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum				Astma
Magtarmkanalen	Buksmärtor		Buksmärtor	Diarré
Hud och subkutan vävnad				Hudeksem, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Törst	

Vid långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn mellan 6-14 års ålder, ändrades inte säkerhetsprofilen. Kumulativt behandlades 502 barn mellan 2-5 års ålder med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader eller längre och 534 barn i 12 månader eller längre. Vid långtidsbehandling ändrades inte heller säkerhetsprofilen i den här patientgruppen. Säkerhetsprofilen för barn mellan 6 månaders och 2 års ålder ändrades inte vid behandling upp till 3 månader.

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännandet:

Blodet och lymfsystemet: ökad blödningstendens.

Immunsystemet: överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi och hepatisk eosinofilinfiltration.

Psykiska störningar: förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, hallucinationer, sömnlöshet, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, agitation inkluderande aggressivt beteende och tremor), depression, suicidala tankar och beteende i mycket sällsynta fall.

Centrala och perifera nervsystemet: yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall.

Hjärtat: palpitationer.

Magtarmkanalen: diarré, muntorrhet, dyspepsi, illamående, kräkningar.

Lever och gallvägar: ökat ALAT och ASAT, kolestatisk hepatit.

Hud och subkutan vävnad: angioödem, blåmärken, urtikaria, pruritus, utslag, erythema nodosum.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem.

Mycket sällsynta fall av Churg-Strauss syndrom (CSS) har rapporterats under montelukastbehandling hos astmapatienter (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling vid överdosering med montelukast. I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdosering med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av överdoseringsrapporterna. De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonist.
ATC-kod: R03DC03

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrien-receptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁ receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD_4 vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum). Hos vuxna och barn i åldern 2-14 år minskade montelukast, jämfört med placebo, eosinofiler i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total beta-agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen i patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhalerad beklometason plus montelukast vs

beklometason, för FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 mikrog två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckors studien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t ex 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

I en 8-veckors studie med barn, 6 till 14 års ålder, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEFR på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med beta-agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månaders studie jämfördes effekten av montelukast med flutikason, givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6-14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), dvs det primära effektmåttet. I genomsnitt ökade andelen RFD från 61,6 till 84,0 i montelukastgruppen och från 60,9 till 86,7 i flutikasongruppen under den 12 - månadersperiod som behandlingen pågick. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i procentandelen RFD var statistiskt signifikant; -2,8 (95% KI: -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen att inte vara kliniskt underlägsen. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden:

FEV₁ ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i FEV₁ var -0,02 l (95% KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV₁ var 0,6% i montelukastgruppen och 2,7% i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV₁ var signifikant; -2,2% (95% KI: -3,6; -0,7).

Procentandelen dagar med β -agonistanvändning minskade från 38,0 till 15,4 i montelukastgruppen och från 38,5 till 12,8 i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för procentandelen dagar med β -agonistanvändning var signifikant; 2,7 (95% KI: 0,9; 4,5).

Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratior var signifikant; 1,38 (95% KI: 1,04; 1,84). Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8% i montelukastgruppen och 10,5% i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3% (95 % KI: 2,9; 11,7).

I en 12-veckors placebokontrollerad studie på barn mellan 2 och 5 år, förbättrade montelukast 4 mg en gång dagligen kontrollparametrarna för astma jämfört med placebo, oberoende av samtidig kontrollbehandling (inhalerade/nebuliserade kortikosteroider eller inhalerad/nebuliserad natriumkromoglikat). 60 % av patienterna använde inte någon annan kontrollterapi. Montelukast förbättrade dagsymtom (inkluderande hosta, heshet/rosslingar, andningssvårighet och aktivitethämning) samt nattsymtom jämfört med placebo. Montelukast minskade även vid behovsmedicinering med beta-agonister och akut steroidbehandling för försämrast astma jämfört med placebo. Patienter behandlade med montelukast hade flera dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhöles efter första dosen.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie på 2-5 år gamla barn med lindrig astma med episoder av försämring (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant ($p \leq 0,001$) antalet exacerbationsepisoder per år jämfört med placebo (1,60 respektive 2,34 episoder). [Exacerbationsepisod definierad som ≥ 3 på varandra följande dagar med symtom under dagen som

krävde β -agonist eller steroidbehandling (given peroralt eller som inhalation) eller sjukhusvistelse pga astma]. Minskningen av antalet exacerbationsepisoder per år var 31,9% (95% KI: 16,9, 44,1).

Effekt av montelukast hos barn i åldern 6 månader till 2 år baseras på extrapolering av den påvisade effekten hos barn från 2 år och äldre med astma samt liknande farmakokinetiska data, såväl som på antagandet att sjukdomsförloppet, patofysiologin och läkemedlets effekt huvudsakligen liknar varandra i dessa populationer.

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV₁ 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV₁ 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av EIB visades också i en korttidsstudie på barn 6-14 år (maximal sänkning av FEV₁ 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV₁ 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalations- och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast, i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen. (FEV₁ +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonist användning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförsel. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration ($C_{\max}$) 3 timmar ($T_{\max}$) efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den perorala biotillgängligheten och $C_{\max}$ påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten gavs utan hänsyn till intag av föda.

För tuggetabletten 5 mg uppnås $C_{\max}$ inom 2 timmar efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

Efter administrering av en 4 mg tuggetablett till fastande barn mellan 2 och 5 år nåddes $C_{\max}$ efter 2 timmar. Medelvärde för $C_{\max}$ är 66 % högre medan medelvärdet för $C_{\min}$ är lägre än hos vuxna som får 10 mg tabletten.

Formuleringen 4 mg granulat är bioekvivalent med 4 mg tuggetablett vid administrering till fastande vuxna. Hos barn mellan 6 månader och 2 års ålder uppnås $C_{\max}$ 2 timmar efter administrering av 4 mg granulatet. $C_{\max}$ är nästan 2 gånger högre än hos vuxna som fått en 10 mg tablett. Samtidig administrering av granulatformuleringen med äppelmos eller en standardmåltid med högt fetthinnehåll hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för montelukast baserat på AUC (1225,7 respektive 1223,1 ng·h/ml för administrering med respektive utan äppelmos samt 1191,8 respektive 1148,5 ng·h/ml med eller utan en standardmåltid med högt fetthinnehåll).

Distribution: Montelukast är bundet till plasmaproteiner > 99 %. Distributionsvolymen vid steady-state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen var även minimala i alla andra vävnader.

Biotransformation: Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

In vitro studier, där mikrosomer från humana leverceller använts, tyder på att cytokrom P450 3A4, 2A6 och 2C9 är involverade i metabolismen av montelukast. Baserat på ytterligare *in vitro* resultat från humana levermikrosomer hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast

cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Elimination: Plasmaclearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en peroral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i avföring samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av peroral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), sågs en minskning i plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen 10 mg dagligen

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i S-ALAT, S-glukos, S-fosfat och S-triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser > 17 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade inte montelukast fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungarnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontrolldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid systemisk exponering > 24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visats passera placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor), vilket är den högsta givna försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast visades inte vara fototoxiskt hos mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).

Montelukast var inte mutagent i *in vitro* och *in vivo* tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Hyprollos (E463)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Packad i dospåsar av polyeten/aluminium/polyester i kartonger om 7, 20, 28 och 30 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Singulair 4 mg tugtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tugtablett innehåller montelukastnatrium som är ekvivalent med 4 mg montelukast.

Hjälpämne: Aspartam (E951) 1,2 mg per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tugtablett

Rosa, oval, bikonvex, märkt SINGULAIR på ena sidan och MSD 711 på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Singulair är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos barn i åldern 2 till 5 år med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Singulair kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn i åldern 2 till 5 år med lindrig kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.2).

Singulair är också indicerat som profylax vid astma från 2 års ålder där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

4.2 Dosering och administreringssätt

Detta läkemedel ska ges till barn under överinseende av en vuxen. För barn som har svårt att använda tugtabletter finns oralt granulat (se produktresumé för Singulair 4 mg granulat). Dosen för barn i åldern 2-5 år är en 4 mg tugtablett dagligen till kvällen. Intag bör ske 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp. Singulair 4 mg tugtablett rekommenderas inte till barn som är yngre än 2 år.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Singulair på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Singulair även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrast astma.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild-måttlig grad av nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Singulair som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma.

Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn med lindrig kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.1). Enligt definition förekommer astmasymtom mer än en gång per vecka men mindre än en gång per dag med nattliga symtom mer än två gånger per månad och mindre än en gång per vecka vid lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis inom en månad) ska behovet av tillägg eller byte av antiinflammatorisk behandling övervägas i enlighet med trappan i rekommendationerna för astmabehandling. Patienternas astmakontroll bör följas upp regelbundet.

Singulair som profylaktisk behandling av astma hos barn i åldern 2 till 5 år där den huvudsakliga komponenten är ansträngningsutlöst bronkkonstriktion:

Hos barn i åldern 2 till 5 år kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara den huvudsakliga manifestationen av kronisk astma som kräver behandling med inhalationssteroider. Patienter ska utvärderas efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Om tillfredsställande effekt inte har uppnåtts ska tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.

Behandling med Singulair i förhållande till andra astmabehandlingar:

När Singulair används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider bör en övergång till behandling med enbart Singulair göras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Filmdragerade tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna, 15 år och äldre.

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn mellan 6 och 14 års ålder.

Granulat om 4 mg finns tillgängligt för barn mellan 6 månader och 5 års ålder.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna skall uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål.

Om ett akut anfall inträffar skall en kortverkande beta-agonist för inhalation användas. Patienterna skall kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande beta-agonister.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalerade eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

Det finns inga data som visar att dosen av orala steroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska steroider. Oftast, men inte alltid, har dessa fall satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Ett orsakssamband mellan leukotrienreceptorantagonister och Churg-Strauss syndrom kan varken uteslutas eller fastställas. Läkare skall vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom skall utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Singulair innehåller aspartam vilket är en källa till fenylalanin. Patienter med fenylketonuri bör ta hänsyn till att varje 4 mg tuggtablett innehåller fenylalanin i en mängd som motsvarar 0,674 mg fenylalanin per dos.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, perorala p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4 skall försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In-vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paclitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

4.6 Graviditet och amning

Användning under graviditet

Djurstudier har ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder inte på ett orsakssamband mellan Singulair och missbildningar (d v s defekter av extremiteter) som har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsföring i hela världen.

Singulair skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Användning under amning

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjölks (se avsnitt 5.3). Det är ej känt om montelukast utsöndras i bröstmjölks hos människa.

Singulair skall användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast förväntas inte påverka patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner. I mycket sällsynta fall har dock dåsigheit och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna patienter 15 år eller äldre.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6-14 år.
- 4 mg tuggtabletter hos 851 barn i åldern 2-5 år.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande ($\geq 1/100$ till $< 1/10$) hos patienter som behandlades med montelukast och med en högre incidens än hos patienter som behandlades med placebo:

Organ	Vuxna patienter 15 år och äldre (två 12-veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)	Barn 2 till 5 år gamla (en 12-veckors studie; n=461) (en 48-veckors studie; n=278)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Buksmärtor		Buksmärtor
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Törst

Vid långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn mellan 6-14 års ålder, ändrades inte biverkningsprofilen.

Kumulativt behandlades 502 barn mellan 2-5 års ålder med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader eller längre och 534 barn i 12 månader eller längre. Vid långtidsbehandling ändrades inte heller biverkningsprofilen i den här patientgruppen.

Följande biverkningar har rapporterats efter godkännandet:

Blodet och lymfsystemet: ökad blödningstendens.

Immunsystemet: överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi och hepatisk eosinofilinfiltration.

Psykiska störningar: förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, hallucinationer, sömnlöshet psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, agitation inkluderande aggressivt beteende och tremor), depression, suicidala tankar och beteende i mycket sällsynta fall,.

Centrala och perifera nervsystemet: yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall.

Hjärtat: palpitationer.

Magtarmkanalen: diarré, muntorrhet, dyspepsi, illamående, kräkningar.

Lever och gallvägar: ökat ALAT och ASAT, kolestatisk hepatit.

Hud och subkutan vävnad: angioödem, blåmärken, urtikaria, pruritus, utslag, erythema nodosum.

Muskuloskeletala systemet och bindväv: artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället: asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem.

Mycket sällsynta fall av Churg-Strauss syndrom (CSS) har rapporterats under montelukastbehandling hos astmapatienter (se avsnitt 4.4).

4.9 Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling vid överdosering med montelukast. I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdosering med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av överdoseringsrapporterna. De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonist

ATC-kod: R03DC03

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD_4 vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum). Hos patienter (vuxna och barn mellan 2 och 14 år), minskade montelukast, jämfört med placebo, eosinofiler i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total beta-agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhalerad beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 µg två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t ex 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

I en 12-veckors placebokontrollerad studie på barn mellan 2 och 5 år, förbättrade montelukast 4 mg en gång dagligen kontrollparametrarna för astma jämfört med placebo, oberoende av samtidig kontrollbehandling (inhalerade/nebuliserade kortikosteroider eller inhalerad/nebuliserad

natriumkromoglikat). 60 % av patienterna använde inte någon annan kontrollterapi. Montelukast förbättrade dagsymtom (inkluderande hosta, heshet/rosslingar, andningssvårighet och aktivitetshämning) samt nattsymtom jämfört med placebo. Montelukast minskade även behovsmedicinering med beta-agonister och akut steroidbehandling för försämrad astma jämfört med placebo. Patienter behandlade med montelukast hade flera dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhöles efter första dosen.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie på 2-5 år gamla barn med lindrig astma med episoder av försämring (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant ($p \leq 0,001$) antalet exacerbationsepisoder per år jämfört med placebo (1,60 respektive 2,34 episoder). [Exacerbationsepisod definierad som ≥ 3 på varandra följande dagar med symtom under dagen som krävde β -agonist eller steroidbehandling (given peroralt eller som inhalation) eller sjukhusvistelse pga astma]. Minskningen av antalet exacerbationsepisoder per år var 31,9% (95% KI: 16,9, 44,1).

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEF på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med beta-agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månaders studie jämfördes effekten av montelukast med flutikason, givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6-14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), dvs det primära effektmåttet. I genomsnitt ökade andelen RFD från 61,6 till 84,0 i montelukastgruppen och från 60,9 till 86,7 i flutikasongruppen under den 12 - månadersperiod som behandlingen pågick. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i procentandelen RFD var statistiskt signifikant; -2,8 (95% KI: -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen att inte vara kliniskt underlägsen. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden:

FEV_1 ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i FEV_1 var -0,02 l (95% KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var 0,6% i montelukastgruppen och 2,7% i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var signifikant; -2,2% (95% KI: -3,6; -0,7).

Procentandelen dagar med β -agonistanvändning minskade från 38,0 till 15,4 i montelukastgruppen och från 38,5 till 12,8 i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för procentandelen dagar med β -agonistanvändning var signifikant; 2,7 (95% KI: 0,9; 4,5).

Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratio var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84). Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8% i montelukastgruppen och 10,5% i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3% (95 % KI: 2,9; 11,7).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV_1 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av EIB visades också i en korttidsstudie på barn mellan 6 och 14 år (maximal sänkning av FEV_1 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalations- och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av

astmakontrollen ($FEV_1 +8,55\%$ vs $-1,74\%$ jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonist användning $-27,78\%$ vs $+2,09\%$ jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption: Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförsel. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den perorala biotillgängligheten och C_{max} påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten gavs utan hänsyn till intag av föda.

För tuggtabletten 5 mg uppnås C_{max} 2 timmar efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

Efter administrering av en 4 mg tuggtablett till fastande barn mellan 2 och 5 års ålder nåddes C_{max} efter 2 timmar. Medelvärde för C_{max} är 66 % högre medan medelvärdet för C_{min} är lägre än hos vuxna som får 10 mg tabletten.

Distribution: Montelukast är bundet till plasmaproteiner $> 99\%$. Distributionsvolymen vid steady-state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen var även minimala i alla andra vävnader.

Biotransformation: Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

In vitro studier, där mikrosomer från humana leverceller använts, tyder på att cytokrom P450 3A4, 2A6 och 2C9 är involverade i metabolismen av montelukast. Baserat på ytterligare *in vitro* resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Elimination: Plasmaclearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en peroral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i avföring samlad under 5 dagar och $< 0,2\%$ återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av peroral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer: Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrig till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), sågs minskning i plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen 10 mg dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i S-ALAT, S-glukos, S-fosfat och S-triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser > 17 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade inte montelukast fertilitets- eller

reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungarnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontroldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid systemisk exponering > 24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visats passera placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor), vilket är den högsta givna försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast visades inte vara fototoxiskt hos mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).

Montelukast var inte mutagent i *in vitro* och *in vivo* tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Hyprollos (E463)
Röd järnoxid (E172)
Kroskarmellosnatrium
Körsbärssmakämne
Aspartam (E951)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Packad i polyamid/PVC/aluminium blisterförpackningar enligt följande:

Blisterkartor i förpackningar om: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 och 200 tabletter.

Blisterkartor (endos) i förpackningar om: 49, 50 och 56 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{MM/ÅÅÅÅ}

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

SINGULAIR 4 mg granulat YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

SINGULAIR 4 mg granulat
montelukast
För barn mellan 6 månader och 5 år

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat
7 X 1 dospåse
20 X 1 dospåse
28 X 1 dospåse
30 X 1 dospåse

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

SINGULAIR 4 mg granulat

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

SINGULAIR 4 mg granulat DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

SINGULAIR 4 mg granulat
montelukast

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Oral användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dospåse

6. ÖVRIGT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**SINGULAIR 4 mg tuggtabletter YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

SINGULAIR 4 mg tuggtabletter
montelukast
För barn mellan 2 och 5 år

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En tuggtablett innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller aspartam (E951). Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

SINGULAIR 4 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

SINGULAIR 4 mg tabletter BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

SINGULAIR 4 mg tuggtabletter
montelukast

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Singulair 4 mg granulat montelukast

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar ditt barns.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Singulair är och vad det används för
2. Innan Singulair tas
3. Hur Singulair tas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Singulair ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SINGULAIR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Singulair är en leukotrienreceptorantagonist som blockerar substanser som kallas leukotriener. Leukotriener orsakar sammandragning och svullnad av luftvägarna i lungorna. Genom att blockera leukotrienerna förbättrar Singulair symtomen vid astma och hjälper till att kontrollera astma.

Din läkare har förskrivit Singulair för att behandla ditt barns astma och därmed förhindra astmasymtom under dagen och natten.

- Singulair används för behandling av barn i åldern 6 månader till 5 år som inte fått fullgod kontroll med tidigare astmamedicinering och därför behöver tilläggsbehandling.
- Singulair kan även vara ett behandlingsalternativ till inhalationssteroider hos patienter 2 till 5 år gamla som inte nyligen behandlats med perorala kortikosteroider mot sin astma och som inte kunnat använda inhalationssteroider.
- Singulair förebygger också sammandragning av luftvägarna i samband med fysisk ansträngning hos barn som är 2 år och äldre.

Beroende på ditt barns symtom och svårighetsgraden av ditt barns astma avgör din läkare hur Singulair ska användas.

Vad är astma?

Astma är en kronisk sjukdom.

Astma inkluderar:

- Svårighet att andas på grund av sammandragning av luftvägarna. Denna sammandragning av luftvägarna förvärras och förbättras beroende på olika förhållanden.
- Känsliga luftvägar som reagerar på olika saker såsom cigarettrök, pollen, kall luft eller ansträngning.
- Svullnad (inflammation) av luftvägarnas slemhinnor.

Symtom på astma inkluderar: hosta, väsande andning och tränghet i bröstet.

2. INNAN SINGULAIR TAS

Tala om för din läkare om eventuella medicinska eller allergiska problem som ditt barn har eller har haft.

Ge inte Singulair till ditt barn om han/hon

- är allergisk (överkänslig) mot montelukast eller något av övriga innehållsämnen i Singulair (se 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR).

Var särskilt försiktig med Singulair

- Om ditt barns astmasymtom eller andning förvärras, kontakta omgående din läkare.
- Singulair är inte avsett för behandling av akuta astmaattacker. Om en attack uppträder ska du följa de instruktioner läkaren givit för denna situation. Ha alltid ditt barns inhalerbara luftrörsvidgande astmaläkemedel med dig för akuta astmaattacker.
- Det är viktigt att ditt barn tar eventuella andra astmaläkemedel som läkaren ordinerat. Singulair är inte avsett att ersätta andra astmaläkemedel som läkaren ordinerat för samtidig behandling.
- Om ditt barn behandlas med astmaläkemedel ska du känna till att om han/hon får en kombination av olika symtom, som influensaliknande symtom, stickningar eller domnande känsla i armar eller ben, förvärrade andningssymtom och/eller hudutslag, bör läkare kontaktas.
- Om du vet att ditt barns astma förvärras av acetylsalicylsyra, ge då inte barnet acetylsalicylsyra eller andra medel mot inflammation (s k. NSAID).

Intag av andra läkemedel

Vissa läkemedel kan påverka hur Singulair fungerar och Singulair kan påverka hur ditt barns andra läkemedel fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala om för läkaren om ditt barn använder följande mediciner innan behandlingen med Singulair påbörjas:

- fenobarbital (medel mot epilepsi)
- fenytoin (medel mot epilepsi)
- rifampicin (antibiotikum mot tuberkulos och andra infektioner)

Intag av Singulair med mat och dryck

Singulair 4 mg granulat kan ges oberoende av ditt barns måltider.

Graviditet och amning

Denna underrubrik är inte tillämplig på Singulair 4 mg granulat då de är avsedda för behandling av barn 6 månader till 5 års ålder. Följande information gäller dock för den aktiva substansen, montelukast.

Graviditet

Kvinnor som är gravida eller planerar att bli gravida bör rådfråga sin läkare innan de tar Singulair. Din läkare avgör om du kan ta Singulair under denna tid.

Amning

Det är okänt om Singulair går över i modersmjölk. Rådgör därför med läkare *före* användning av Singulair under amning eller planerad amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Denna underrubrik är inte tillämplig på Singulair 4 mg granulat då de är avsedda för behandling av barn 6 månader till 5 års ålder. Följande information gäller dock för den aktiva substansen, montelukast.

Singulair förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller handha maskiner. Individuella reaktioner på läkemedel kan dock variera. I mycket sällsynta fall har dock yrsel och dåsighet rapporterats som kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil eller handha maskiner.

3. HUR SINGULAIR TAS

- Det här läkemedlet ska ges till barn under överinseende av en vuxen. Ditt barn ska ta Singulair varje kväll.
- Det är viktigt att ditt barn fortsätter att ta Singulair dagligen både under symtomfria perioder och under perioder med försämrad astma.
- Ditt barn ska alltid ta Singulair enligt läkares ordination. Rådgör med ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Skall tas genom munnen.

Barn 6 månader till 5 års ålder

En dospåse med 4 mg granulat, som intas genom munnen, dagligen till kvällen.

Singulair ska inte användas tillsammans med någon annan produkt som innehåller samma aktiva innehållsämne, montelukast.

För barn 6 månader till 2 år finns Singulair 4 mg granulat.

För barn 2 år till 5 år finns Singulair 4 mg tuggtabletter och Singulair 4 mg granulat.

Singulair 4 mg granulat rekommenderas inte till barn yngre än 6 månader.

Hur du ger Singulair granulat till ditt barn

- Öppna inte dospåsen förrän ditt barn är redo att få läkemedlet.
- Singulair granulat kan ges antingen
 - direkt i munnen
 - eller blandas med en sked kall eller rumstempererad lättuggad mat, t ex äppelmos, glass, morötter eller ris.
- Blanda hela påsens innehåll (granulatet) med en sked kall eller rumstempererad lättuggad mat. Se till så att hela dosen blandas med maten.
- Se till att ditt barn inom 15 minuter äter upp all den mat som granulatet har blandats med. Obs! Spara aldrig mat blandat med granulat för att använda vid ett senare tillfälle.
- Singulair granulat ska inte lösas i vätska. Ditt barn kan dock dricka vätska direkt efter att ha tagit granulatet.
- Singulair 4 mg granulat kan ges oberoende av ditt barns måltider.

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Singulair

Kontakta omedelbart ditt barns läkare för råd.

Inga biverkningar har rapporterats från majoriteten av överdoseringsrapporter. De vanligaste förekommande symtomen som rapporterats vid överdos hos vuxna och barn inkluderade magont, sömnhet, törst, huvudvärk, kräkning och överaktivitet.

Om du har glömt att ge Singulair

Försök att ge Singulair enligt ordination. Om ditt barn har missat en dos, återgå då till det vanliga schemat med en dospåse om dagen.

Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om ditt barn slutar att ta Singulair

Singulair kan endast behandla ditt barns astma om ditt barn fortsätter att ta det.

Det är viktigt att ditt barn fortsätter att ta Singulair så länge läkaren ordinerar det. Det hjälper dig att kontrollera ditt barns astma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Singulair orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I kliniska studier med Singulair 4 mg granulat var de vanligaste rapporterade biverkningarna (som förekommer hos minst 1 av 100 patienter och färre än 1 av 10 behandlade barn) där ett troligt samband föreligger:

- diarré
- överaktivitet
- astma
- fjällig och kliande hud
- hudutslag.

Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med antingen Singulair 10 mg filmdragerad tablett, 5 mg eller 4 mg tuggtablett:

- magont
- huvudvärk
- törst

Dessa var vanligtvis lindriga och förekom oftare hos patienter behandlade med Singulair än med placebo (ett piller som inte innehåller något läkemedel).

Under den tid läkemedlet har varit på marknaden har följande biverkningar rapporterats:

- allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg, vilket kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, klåda och nässelutslag
- trötthet, rastlöshet, oro/upprördhet inkluderande aggressivt beteende, irritationsbenägenhet, darrningar, depression, självmordstankar och handlingar (i mycket sällsynta fall), yrsel, dåsighet, hallucinationer, förändrat drömmönster inkluderande mardrömmar och sömnlöshet, domningar och stickningar, krampanfall
- en allmän sjukdomskänsla, led- eller muskelsmär, muskelkramper, muntorrhet, illamående, kräkningar, dyspepsi (matsmältningsbesvär), diarré, leverinflammation
- ökad blödningsbenägenhet, blåmärken, ömmande röda knölar under huden företrädesvis på smalbenen (erythema nodosum), hjärklappning
- svullnad

Hos astmapatienter behandlade med montelukast har mycket sällsynta fall av en kombination av symtom, som influensaliknande symtom, stickningar eller domnande känsla i armar eller ben, förvärrade andningssymtom och/eller hudutslag (Churg-Strauss syndrom) rapporterats. Tala omedelbart om för din läkare om ditt barn får ett eller flera av dessa symtom.

Fråga din läkare eller apotekspersonal för mer information om biverkningar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SINGULAIR SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på dospåsen efter EXP. De två första siffrorna anger månaden och de fyra sista siffrorna anger året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är montelukast.

Varje dospåse innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

Övriga innehållsämnen är mannitol, hyprollos (E463) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

4 mg Singulair granulat är ett vitt granulat.

Kartonger med 7, 20, 28 och 30 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

<i>Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare</i>	<i>Information</i>
{Kompletteras nationellt}	{Kompletteras nationellt}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnet:

Bulgarien, Cypern, Estland, Finland, Grekland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Norge, Portugal, Rumänien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige och Tyskland.

Singulair

Italien

Montegen

Denna bipacksedel godkändes senast den {DD.MM.ÅÅÅÅ}

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Singulair 4 mg tuggtabletter montelukast

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar ditt barns.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Singulair är och vad det används för
2. Innan Singulair tas
3. Hur Singulair tas
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Singulair ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD SINGULAIR ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Singulair är en leukotrienreceptorantagonist som blockerar substanser som kallas leukotriener. Leukotriener orsakar sammandragning och svullnad av luftvägarna i lungorna. Genom att blockera leukotrienerna förbättrar Singulair symtomen vid astma och hjälper till att kontrollera astma.

Din läkare har förskrivit Singulair för att behandla ditt barns astma och därmed förhindra astmasymtom under dagen och natten.

- Singulair används för behandling av barn i åldern 2 till 5 år som inte fått fullgod kontroll med tidigare astmamedicinering och därför behöver tilläggsbehandling.
- Singulair kan även vara ett behandlingsalternativ till inhalationssteroider hos barn 2 till 5 år gamla som inte nyligen behandlats med perorala kortikosteroider mot sin astma och som inte kunnat använda inhalationssteroider.
- Singulair förebygger också sammandragning av luftvägarna i samband med fysisk ansträngning hos barn som är 2 år eller äldre.

Beroende på ditt barns symtom och svårighetsgraden av ditt barns astma avgör din läkare hur Singulair ska användas.

Vad är astma?

Astma är en kronisk sjukdom.

Astma inkluderar:

- Svårighet att andas på grund av sammandragning av luftvägarna. Denna sammandragning av luftvägarna förvärras och förbättras beroende på olika förhållanden.
- Känsliga luftvägar som reagerar på olika saker såsom cigarettrök, pollen, kall luft eller ansträngning.
- Svullnad (inflammation) av luftvägarnas slemhinnor.

Symtom på astma inkluderar: hosta, väsande andning och tränghet i bröstet.

2. INNAN SINGULAIR TAS

Tala om för din läkare om eventuella medicinska eller allergiska problem som ditt barn har eller har haft.

Ge inte Singulair till ditt barn om han/hon

- är allergisk (överkänslig) mot montelukast eller något av övriga innehållsämnen i Singulair (se 6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR).

Var särskilt försiktig med Singulair

- Om ditt barns astmasymtom eller andning förvärras, kontakta omgående din läkare.
- Singulair är inte avsett för behandling av akuta astmaattacker. Om en attack uppträder ska du följa de instruktioner läkaren givit för denna situation. Ha alltid ditt barns inhalerbara luftrörsvidgande astmaläkemedel med dig för akuta astmaattacker.
- Det är viktigt att ditt barn tar eventuella andra astmaläkemedel som läkaren ordinerat. Singulair är inte avsett att ersätta andra astmaläkemedel som läkaren ordinerat för samtidig behandling.
- Om ditt barn behandlas med astmaläkemedel ska du känna till att om han/hon får en kombination av olika symtom, som influensaliknande symtom, stickningar eller domnande känsla i armar eller ben, förvärrade andningssymtom och/eller hudutslag, bör läkare kontaktas.
- Om du vet att ditt barns astma förvärras av acetylsalicylsyra, ge då inte barnet acetylsalicylsyra eller andra medel mot inflammation (s k NSAID).

Intag av andra läkemedel

Vissa läkemedel kan påverka hur Singulair fungerar och Singulair kan påverka hur ditt barns andra läkemedel fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Tala om för läkaren om ditt barn använder följande mediciner innan behandlingen med Singulair påbörjas:

- fenobarbital (medel mot epilepsi)
- fenytoin (medel mot epilepsi)
- rifampicin (antibiotikum mot tuberkulos och andra infektioner)

Intag av Singulair med mat och dryck

Singulair 4 mg tuggtablett ska inte tas omedelbart efter mat; intag bör ske 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Graviditet och amning

Denna underrubrik är inte tillämplig på Singulair 4 mg tuggtabletter då de är avsedda för behandling av barn 2 till 5 års ålder. Följande information gäller dock för den aktiva substansen, montelukast.

Graviditet

Kvinnor som är gravida eller planerar att bli gravida bör rådfråga sin läkare innan de tar Singulair. Din läkare avgör om du kan ta Singulair under denna tid.

Amning

Det är okänt om Singulair går över i modersmjölk. Rådgör därför med läkare *före* användning av Singulair under amning eller planerad amning.

Körförmåga och användning av maskiner

Denna underrubrik är inte tillämplig på Singulair 4 mg tugtabletter då den är avsedd för behandling av barn 2 till 5 års ålder. Följande information gäller dock för den aktiva substansen, montelukast.

Singulair förväntas inte påverka din förmåga att köra bil eller handha maskiner. Individuella reaktioner på läkemedel kan dock variera. I mycket sällsynta fall har dock yrsel och dåsighet rapporterats som kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil eller handha maskiner.

Viktig information om några innehållsämnen i Singulair

Singulair tugtabletter innehåller aspartam, en källa till fenylalanin. Om ditt barn har fenylketonuri (en ovanlig ärftlig ämnesomsättningsrubbning) bör du tänka på att varje 4 mg tablett innehåller fenylalanin (0,674 mg fenylalanin i varje 4 mg tugtablett).

3. HUR SINGULAIR TAS

- Det här läkemedlet ska ges till barn under överinseende av en vuxen. För barn som har svårighet att använda tugtabletter finns oralt granulat.
- Ditt barn ska ta endast en tablett Singulair om dagen enligt läkarens rekommendation.
- Det är viktigt att ditt barn fortsätter att ta Singulair dagligen enligt läkarens föreskrift både under symtomfria perioder och under perioder med försämrad astma.
- Ditt barn ska alltid ta Singulair enligt läkarens ordination. Rådgör med ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker.
- Ska tas genom munnen.

Barn 2-5 års ålder

En 4 mg tugtablett tas dagligen till kvällen. Singulair 4 mg tugtablett ska inte tas omedelbart efter mat; intag bör ske 1 timme före eller 2 timmar efter måltid.

Singulair ska inte användas tillsammans med någon annan produkt som innehåller samma aktiva innehållsämne, montelukast.

För barn 2 till 5 år finns Singulair 4 mg tugtabletter och 4 mg granulat.

För barn 6 till 14 år finns Singulair 5 mg tugtabletter. Singulair 4 mg tugtabletter rekommenderas inte till barn yngre än 2 år.

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Singulair

Kontakta omedelbart ditt barns läkare för råd.

Inga biverkningar har rapporterats från majoriteten av överdoseringsrapporter. De vanligaste förekommande symtomen som rapporterats vid överdos hos vuxna och barn inkluderade magont, sömnhet, törst, huvudvärk, kräkning och överaktivitet.

Om du har glömt att ge ditt barn Singulair

Försök att ge Singulair enligt ordination. Om ditt barn har missat en dos, återgå då till det vanliga schemat med en tablett om dagen.

Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om ditt barn slutar att ta Singulair

Singulair kan endast behandla ditt barns astma om ditt barn fortsätter att ta det.

Det är viktigt att ditt barn fortsätter att ta Singulair så länge läkaren ordinerar det. Det hjälper dig att kontrollera ditt barns astma.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Singulair orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

I kliniska studier med Singulair 4 mg tuggtabletter var de vanligaste rapporterade biverkningarna (som förekommer hos minst 1 av 100 patienter och färre än 1 av 10 behandlade barn) där ett troligt samband föreligger:

- magont
- törst

Följande biverkning rapporterades i kliniska studier med Singulair 10 mg filmdragerad tablett och 5 mg tuggtablett:

- huvudvärk

Dessa var vanligtvis lindriga och förekom oftare hos patienter behandlade med Singulair än med placebo (ett piller som inte innehåller något läkemedel).

Under den tid läkemedlet har varit på marknaden har följande biverkningar rapporterats;

- allergiska reaktioner inkluderande hudutslag, svullnad av ansikte, läppar, tunga och/eller svalg, vilket kan orsaka andnings- eller sväljsvårigheter, klåda och nässelutslag
- trötthet, rastlöshet, oro/upprördhet inkluderande aggressivt beteende, irritationsbenägenhet, darrningar, depression, självmordstankar och handlingar (i mycket sällsynta fall), yrsel, dåsighet, hallucinationer, förändrat drömmönster inkluderande mardrömmar och sömnlöshet, domningar och stickningar, krampanfall
- en allmän sjukdomskänsla, led- eller muskelsmärk, muskelkramper, muntorrhet, illamående, kräkningar, dyspepsi (matsmältningsbesvär), diarré, leverinflammation
- ökad blödningsbenägenhet, blåmärken, ömmande röda knölar under huden företrädesvis på smalbenen (erythema nodosum), hjärtklappning
- svullnad

Hos astmapatienter behandlade med montelukast har mycket sällsynta fall av en kombination av symtom, som influensaliknande symtom, stickningar eller domnande känsla i armar eller ben, förvärrade andningssymtom och/eller hudutslag (Churg-Strauss syndrom) rapporterats. Tala omedelbart om för din läkare om ditt barn får ett eller flera av dessa symtom.

Fråga din läkare eller apotekspersonal för mer information om biverkningar.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta ditt barns läkare eller apotekspersonal.

5. HUR SINGULAIR SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blistret efter EXP. De två första siffrorna anger månaden och de fyra sista siffrorna anger året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är montelukast.

En 4 mg tuggtablett innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

Övriga innehållsämnen är mannitol, mikrokristallin cellulosa, hyprollos (E463), röd järnoxid (E172) kroskarmellosnatrium, smakämne (körsbär), aspartam (E951) och magnesiumstearat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

4 mg Singulair tuggtablett är rosa, oval, bikonvex, märkt SINGULAIR på ena sidan och MSD 711 på den andra.

Blister i förpackningar om: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 och 200 tuggtabletter.

Blister (endos) i förpackningar om: 49, 50 och 56 tuggtabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

<i>Innehavare av godkännande för försäljning</i>	<i>Information:</i>
<i>och tillverkare:</i>	{Kompletteras nationellt}
{Kompletteras nationellt}	

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnet:

Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Grekland, Irland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Luxemburg, Malta, Nederländerna, Norge, Polen, Portugal, Rumänien, Slovakien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjeckien, Tyskland, Ungern och Österrike.

Singulair

Denna bipacksedel godkändes senast den {DD.MM.ÅÅÅÅ}