

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORMER,
STYRKER, INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Østrig	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau-City-Straße 6 1220 Wien Østrig	Singulair 4 mg – Kautabletten für Kleinkinder	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Belgien	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussel Belgien	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1&B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Bulgarien	Merck Sharp and Dohme Bulgaria EOOD 55,Nikola Vaptzarov blvd. EXPO 2000, east wing, sectors B1 & B2, 1 st fl. 1407 Sofia Bulgarien	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Oral	
Cypern	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	SINGULAIR PAEDIATRIC	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Tjekkiet	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	SINGULAIR 4 Mini	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Danmark	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair Mini 4mg	4mg	Granulat	Oral	
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Singulair 4mg	4mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O.BOX 581 2031 BN Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	Singulair mini 4 mg Granulat	4 mg	Granulat	Oral	
Tyskland	Dieckmann Arzneimittel GmbH, Lindenplatz 1 85540 Haar Tyskland	SINGULAIR mini 4 mg Kautabletten	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grækenland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Grækenland	VIANEX A.E. Tatoiou Street, Nea Erythrea, 146 71, Grækenland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Ungarn	MSD Magyarország Kft. 1123 Budapest, Alkotás u. 50., Ungarn	Singulair	4mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Island	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN1 19BU, Storbritannien	Singulair Paediatric	4mg	Granulat	Oral	
Irland	Merck Sharp & Dohme Ltd ; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN1 19BU Storbritannien	Singulair Paediatric	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom Italien	SINGULAIR	4 mg	Granulat	Oral	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italien	MONTEGEN	4 mg	Granulat	Oral	
Italien	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rom Italien	SINGULAIR	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Italien	Istituto Gentili S.p.A Via B. Croce, 37 56125 Pisa Italien	MONTEGEN	4 mg	Tyggetabletter	Oral	4 mg
Letland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letland	Singulair mini 4 mg Granulas	4 mg	Granulat	Oral	
Letland	SIA « Merck Sharp &Dohme Latvija » Skanstes 13, second floor, LV- 1013, Riga Letland	Singulair 4mg košļājamās tabletes	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithauen	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Oral	
Litauen	“Merck Sharp & Dohme”, UAB, Kestucio str. 59/27 LT-08124 Vilnius Lithauen	SINGULAIR	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussel Belgien	SINGULAIR MINI	4 mg	Granulat	Oral	
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B- 1180 Brussel Belgien	SINGULAIR	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Oral	
Malta	Merck Sharp & Dohme Hertfordshire Road, Hoddesdon, Hertfordshire, EN11 9BU Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg	4mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Holland	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem, Holland	Singulair Kleuter	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Norge	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Polen	SINGULAIR 4	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio 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	
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte - Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo P.O. Box 214 2770-192 Paço d' Arcos Portugal	Singulair Infantil	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Rumænien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr. 1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarest Romænien	SINGULAIR, granule, 4 mg/plic	4 mg	Granulat	Oral	

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Romænien	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L. Bucharest Business Park Șos. București-Ploiești, nr.1A, Corp clădire C1, Etaj 3, Sector 1, Bukarest Romænien	SINGULAIR 4 mg, comprimat masticabile	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenien	Singulair 4 mg zrnc	4 mg	Granulat	Oral	
Slovenien	Merck Sharp & Dohme, Smartinska 140, SI-1000 Ljubljana Slovenien	Singulair 4 mg zvecljive tablete	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Slovakiet	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem Holland	SINGULAIR 4 mg	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027 – Madrid Spanien	Singulair 4 mg granulato	4 mg	Granulat	Oral	
Spanien	Merck Sharp and Dohme de España, SA Josefa Valcarcel, 38 28027- Madrid Spanien	Singulair 4 mg comprimidos masticables	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstiladelse</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Indhold (koncentration)</u>
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Granulat	Oral	
Sverige	Merck Sharp & Dohme B.V., Postbox 581, Waarderweg 39, NL-2031 BN, Haarlem Holland	Singulair	4 mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Granules	4mg	Granulat	Oral anvendelse	
Storbritannien	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Storbritannien	Singulair Paediatric 4mg Chewable Tablets	4mg	Tyggetabletter	Oral anvendelse	4 mg

BILAG II

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF
PRODUKTRESUMEERNE, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGSSEDLEN**

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF SINGULAIR OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Formålet med denne procedure for indbragte sager var at harmonisere produktoplysningerne for Singulair 4 mg tyggetabletter og 4 mg oralt granulat med de indikationer, der allerede er godkendt for børn i alderen 2-5 år og 6 måneder til 2 år via proceduren for gensidig anerkendelse, hvor Finland fungerer som referencemedlemsstat. Samtidig blev det af indehaveren af markedsføringstilladelsen ajourførte afsnit 3 opdateret til CTD-format (Comparative Toxicogenomics Database) i denne procedure for indbragte sager.

Det aktive stof i Singulair-produkterne er montelukastnatrium. Det er en leukotrien-1-receptor-antagonist. Montelukastnatrium er blevet anvendt som tillægsbehandling (samtidig med inhalerede steroider) og for at forebygge anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

Formuleringer til pædiatrisk brug, tyggetabletter 4 mg og oralt granulat har været på markedet siden henholdsvis 2000 og 2002. Siden 2002 omfatter MRP-indikationerne også monoterapi med pædiatriske formuleringer med 4 mg til behandling af mild astma i særlige tilfælde, dvs. når inhalerede kortikosteroider ikke kan bruges.

Singulair 4 mg tyggetabletter har siden godkendelsen via proceduren for gensidig anerkendelse i 2000 været på markedet i alle de nuværende EU-lande (og i Island og Norge) bortset fra Frankrig. Singulair 4 mg oralt granulat blev godkendt af 16 medlemslande (ikke af AT, BE, CZ, DK, FR, HU, NL, PL, SK) i proceduren for gensidig anerkendelse i 2002. Også Island og Norge har udstedt markedsføringstilladelse for denne formulering.

Kvalitet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde et harmoniseret afsnit 3 i CTD-format for Singulair 4 mg granulat og 4 mg tyggetabletter. Desuden indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen et forslag til harmoniserede og kemisk-farmaceutiske afsnit i produktresuméet og indlægssedlen.

Harmonisering af produktresuméet

Indehaveren af markedsføringstilladelsen udvalgte de afsnit, hvor der var store forskelle, og som var de afsnit, der skulle harmoniseres gennem proceduren for indbragte sager. Alle andre afsnit i produktresuméet vil blive harmoniseret som godkendt i proceduren for gensidig anerkendelse.

Følgende afsnit i produktresuméet blev fremlagt til harmonisering: 4.1 Terapeutiske indikationer, 4.2 Dosering og indgivelsesmåde, 4.3 Kontraindikationer, 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brug, 4.8 Bivirkninger og 6.5 Holdbarhed.

De produktresuméer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog, var de samme, som var godkendt gennem proceduren for gensidig anerkendelse i de "gamle" medlemslande og i Cypern og Island. Indikationerne i disse produktresuméer er de mest restriktive blandt de godkendte indikationer i EU-medlemslandene og er godkendt i det største antal lande.

Desuden afsluttedes den seneste procedure vedrørende en ændring den 10. september 2007, og de produktresuméer, der var godkendt på dette tidspunkt, er i overensstemmelse med forslag, som indehaveren af markedsføringstilladelsen stiller i den indbragte sag.

Klinisk effekt: anvendelse som tillægsbehandling

Singulair er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling af patienter med mild til moderat persisterende astma, som ikke er tilstrækkeligt under kontrol med inhalerede kortikosteroider, og hvor

korttidsvirkende β -agonister efter behov giver utilstrækkelig klinisk kontrol over astmaen hos patienter i alderen 6 måneder til 5 år.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde dokumentation til støtte for denne indikation på 4 mg oralt granulat hos børn i alderen 6 måneder til 2 år på grundlag af farmakokinetiske data PN 136/138, underbyggende sikkerhedsdata PN 176 og effektekstrapoleringen for denne aldersgruppe fra den effekt, der påvistes hos større børn (2-5 år og 6-14 år) i henhold til retningslinjerne fra den internationale harmoniseringskonference (ICH) E11. Yderligere effektrapporter fra to kliniske undersøgelser (P176 og P072-02; dobbeltblinde, randomiserede, placebokontrollerede, parallelgrupper) blev fremlagt for både formuleringen 4 mg oralt granulat og tyggetabletter. Montelukast viste forbedringer med hensyn til astmavariablerne sammenlignet med placebo. Effekten af montelukast på astma var beskedent, men konsistent i hele spektret af variabler og på linje med de resultater, der blev opnået i undersøgelser med voksne og større børn.

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste også til en oprindelig ansøgning vedrørende 10 mg filmovertrukne tabletter og 5 mg tyggetabletter, hvor resultaterne af to placebokontrollerede kliniske undersøgelser med mere end 1.600 voksne patienter med mild til moderat astma blev fremlagt. Det blev påvist, at montelukast (10 mg 1 x dagligt ved sengetid) forbedrede vejrtrækningsfunktionen, mindskede astmasymptomerne og anvendelsen af beta-agonister og forbedrede den daglige livskvalitet sammenlignet med placebo. I tre aktive kontrollerede undersøgelser med næsten 1.000 voksne patienter med mild til moderat astma blev det påvist, at effekten af montelukast (10 mg 1 x dagligt) var bedre end placeboeffekten, men mindre end den, der blev opnået med beclometasondipropionat (400 μ g/dag).

Ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen henviste også til en oprindelig ansøgning vedrørende 5 mg tyggetabletter, hvor resultaterne fra en undersøgelse med 336 pædiatriske patienter (i alderen 6-14 år) blev fremlagt. Det blev påvist, at montelukast (5 mg 1 x dagligt) havde en antiastmatisk effekt, der var større end den effekt, der blev opnået med placebo. Imidlertid var der ingen data fra undersøgelser, der sammenligner montelukast med aktive behandlinger af pædiatriske patienter.

Eftersom dokumentationen af effekten på børn i alderen 6 måneder til 2 år ikke anses for tilstrækkelig udførlig, bad CHMP ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen om at give en mere udførlig anvisning i afsnit 4.2 på, hvorledes behandlingens effekt bør overvåges og evalueres. Følgende revision af afsnit 4.2 i produktresuméet for Singulair 4 mg oralt granulat blev endelig godkendt.

Dataene vedrørende virkning fra kliniske undersøgelser af pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år med persistent astma er begrænsede. Patienterne bør evalueres efter 2 til 4 uger for respons på montelukast. Behandlingen bør afbrydes, hvis der observeres manglende respons.

Efterfølgende blev afsnit 4.4 i produktresuméet for Singulair 4 mg oralt granulat revideret og fik følgende ordlyd:

Diagnosen vedvarende astma hos meget små børn (6 måneder - 2 år) bør stilles af en børnelæge eller lungelæge.

Efter grundige overvejelser besluttede CHMP, at de kliniske data, der underbyggede tillægsbehandlingen hos meget små børn, er tilstrækkelige til en godkendelse, når det tages i betragtning, at denne formulering blev godkendt til brug hos børn i alderen 6 måneder til 2 år i ca. 52 lande, herunder 17 ud af 27 EU-lande (første godkendelse i 2002) plus Island og Norge. I en tendensafstemning efter en mundtlig forklaring fra ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen var majoriteten af CHMP (26+2 stemmer for, 3 stemmer imod) for at godkende indikationen som foreslået af ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen, herunder behandling af meget små børn (6 måneder til 2 år), når diagnosen vedvarende astma er stillet.

Derfor indvilligede CHMP i følgende foreslåede indikation for 4 mg tyggetabletter:

"SINGULAIR er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling af patienter i alderen 2 til 5 år med mild til moderat persisterende astma, som ikke er tilstrækkeligt under kontrol med inhalerede kortikosteroider, og hvor korttidsvirkende β -agonister efter behov giver utilstrækkelig klinisk kontrol med astmaen."

CHMP indvilligede i følgende foreslåede indikation for 4 mg oralt granulat:

"SINGULAIR er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling af patienter i alderen 6 måneder til 5 år med mild til moderat persisterende astma, som ikke er tilstrækkeligt under kontrol med inhalerede kortikosteroider, og hvor korttidsvirkende β -agonister efter behov giver utilstrækkelig klinisk kontrol med astmaen."

Klinisk effekt: monoterapi af astma

Singulair er muligvis også et alternativ til behandling med lavdosis inhalerede kortikosteroider af patienter (4 mg oralt granulat, tyggetabletter: i alderen 2 til 5 år) med mild persisterende astma, som ikke for nylig har haft alvorlige astmaanfald, hvor oral kortikosteroidanvendelse var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalerede kortikosteroider.

Der blev fremlagt to langtidsundersøgelser, der underbygger indikationen monoterapi. Begge var af typen dobbeltblind, randomiseret og med parallelgrupper. Undersøgelsen P910 (behandlingsvarighed 52 uger) blev udført med pædiatriske patienter i alderen 6 til 14 år og undersøgelsen P907 med patienter i alderen 2 til 6 år. Resultaterne fra P910 tyder på, at der kan opnås et lige så godt benefit/risk-forhold ved behandling af pædiatrisk mild, vedvarende astma med montelukast som med fluticasoninhalation. Behandlingseffekten med montelukast er mindre end den, der opnås med fluticason, men forskellen er lille nok til ikke at være klinisk signifikant, og der kan kompenseres for den med bedre behandlingscompliance p.gr.a. oral indgift af montelukast 1 x dagligt i modsætning til inhaleret fluticason 2 x dagligt. Manglende effekt på væksthastighed er en yderligere fordel ved montelukast. Resultaterne fra P907 viste en større effekt end placeboeffekten.

Da der ikke foreligger dokumentation for virkningen af lægemidlet anvendt til denne indikation hos børn under 2 år, rådførte CHMP sig med Det Pædiatriske Udvalg om ekstrapolering af data fra undersøgelser af ældre pædiatriske patienter med henblik på at vurdere sikkerheden/virkningen af montelukast hos meget unge pædiatriske patienter. Det Pædiatriske Udvalg (PDCO), der baserede sin beslutning på 2006-udgaven af den pædiatriske håndbog GINA og ekspertudsagn, konkluderede, at der p.gr.a. manglen på kliniske data om patienter i alderen 6 måneder til 2 år med astma ikke kan ekstrapoleres farmakokinetiske data fra patienter i alderen 2-5 år med diagnosen astma til yngre patienter i alderen 6 måneder til 2 år med de samme symptomer. Den hivende vejrtrækning, der observeredes i den yngste aldersgruppe, kan skyldes flere diagnoser (virusinfektion, RSV, bronkiolitis eller tidlige symptomer på klassisk astma). Derfor udtrykte PDCO behovet for at udføre flere undersøgelser for præcist at definere den patientpopulation, der bør modtage montelukastnatrium til behandling af mild persisterende astma.

Imidlertid ansøger ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen kun om at bevare indikationen for montelukast som monoterapi ved mild til moderat persisterende astma hos børn i alderen 2 til 5 år. Derfor indvilligede CHMP i følgende foreslåede indikation for 4 mg tyggetabletter og 4 mg oralt granulat:

"Singulair kan muligvis også anvendes som et alternativ til lavdosis inhalerede kortikosteroider hos patienter i alderen 2 til 5 år med mild persisterende astma, som ikke for nylig har haft så alvorlige astmaanfald, at oral steroidanvendelse var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalerede kortikosteroider."

Klinisk effekt: anstrengelsesudløst astma

Singulair er også indiceret til astmaprofylakse, hvor den fremherskende komponent er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

I dobbeltblinde, randomiserede undersøgelser blev det endvidere påvist, at den antiastmatiske effekt af montelukast kan påvises for anstrengelsesudløst astma hos voksne. Effekten sås over 12 ugers behandling. Der var ingen køns- eller racebestemte forskelle i virkningen. I en lille undersøgelse med 27 pædiatriske patienter blev det påvist, at montelukast tilsyneladende beskytter pædiatriske patienter mod anstrengelsesudløst bronkokonstriktion. Med hensyn til yngre pædiatriske patienter er denne indikation i det store og hele baseret på disse data, hvor der er taget hensyn til montelukasts farmakokinetik (hurtig absorption) og data fra voksne, der viser den hurtige indtræden af effekten.

Eftersom aktivitetsbegrænsning, der skyldes astma, er vanskelig at vurdere hos meget små børn (i alderen < 2 år), ændrede ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen indikationerne, så der kun henvises til børn på 2 år eller derover. Derfor er den endelige reviderede indikation for 4 mg tyggetabletter og 4 mg oralt granulat som følger:

"Singulair er også indiceret til astmaprofylakse fra 2-års-alderen og derover, hvor den fremherskende komponent er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion".

Desuden bad CHMP ansøgeren/indehaveren af markedsføringstilladelsen om at give en mere udførlig anvisning i afsnit 4.2 på, hvorledes behandlingens effekt bør overvåges og evalueres. Følgende ordlyd blev derfor godkendt til afsnit 4.2: 4 mg tyggetablet og 4 mg oralt granulat:

SINGULAIR som profylakse til astma til patienter i alderen 2 til 5 år, hvor den fremherskende komponent er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

Hos patienter i alderen 2 til 5 år er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion muligvis den fremherskende manifestation af vedvarende astma, der kræver behandling med inhalerede kortikosteroider. Patienterne bør evalueres efter 2 til 4 ugers behandling med montelukast. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende respons, skal det overvejes at tilføje en supplerende behandling eller indlede en anden behandling.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉERNE, ETIKETTERINGEN OG INDLÆGSSEDLEN

Ud fra følgende betragtninger

- Formålet med indbringelsen af sagen var at harmonisere produktresuméerne, etiketteringen, indlægssedlen og afsnit 3.
- Produktresuméerne, etiketteringen, indlægssedlen og afsnit 3, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har foreslået, er blevet vurderet på baggrund af den indsendte dokumentation og udvalgets faglige drøftelse.
- CHMP konkluderede, at markedsføringstilladelsen kunne harmoniseres for Singulair 4 mg granulat (tidligere kendt som oralt granulat) til patienter i alderen 6 måneder til 5 år med følgende indikationer:
 - SINGULAIR er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling af patienter i alderen 6 måneder til 5 år med mild til moderat persisterende astma, som ikke er tilstrækkeligt under kontrol med inhalerede kortikosteroider, og hvor korttidsvirkende β -agonister efter behov giver utilstrækkelig klinisk kontrol med astmaen."
 - SINGULAIR kan muligvis også anvendes som et alternativ til lavdosis inhalerede kortikosteroider hos patienter i alderen 2 til 5 år med mild persisterende astma, som ikke for nylig har haft så alvorlige astmaanfald, at oral steroidanvendelse var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalerede kortikosteroider (se afsnit 4.2).

- SINGULAIR er også indiceret til astmaprofylakse fra 2-års-alderen og derover, hvor den fremherskende komponent er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

- CHMP konkluderede, at markedsføringstilladelsen kunne harmoniseres for Singulair 4 mg tyggetabletter til patienter i alderen 2 til 5 år til følgende indikationer:

- SINGULAIR er indiceret til behandling af astma som tillægsbehandling af patienter i alderen 2 til 5 år med mild til moderat persistente astma, som ikke er tilstrækkeligt under kontrol med inhalerede kortikosteroider, og hvor korttidsvirkende β -agonister efter behov giver utilstrækkelig klinisk kontrol med astmaen.
- SINGULAIR kan muligvis også anvendes som et alternativ til lavdosis inhalerede kortikosteroider til patienter i alderen 2 til 5 år med mild persisterende astma, som ikke for nylig har haft så alvorlige astmaanfald, at oral steroidanvendelse var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalerede kortikosteroider (se afsnit 4.2).
- SINGULAIR er også indiceret til astmaprofylakse fra 2-års-alderen og derover, hvor den fremherskende komponent er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

anbefalede CHMP ændring af markedsføringstilladelsen(-rne) for Singulair og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SINGULAIR 4 mg granulat.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et brev granulat indeholder montelukastnatrium svarende til 4 mg montelukast. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat.

Hvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SINGULAIR er indiceret til behandling af mild til moderat, vedvarende astma som tillæg hos patienter i alderen 6 måneder-5 år, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig astmakontrol ved behandling med inhalationskortikosteroider, og hvor der ikke er opnået klinisk kontrol af astmaen ved behandling med korttidsvirkende β -agonister p.n. ("efter behov").

SINGULAIR kan også være en alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskorti-kosteroider til patienter i alderen 2-5 år med mild vedvarende astma, som ikke for nylig har haft alvorlig astmaanfald i anamnesen, hvor brug af oral kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.2).

SINGULAIR er også indiceret til forebyggelse af astma fra 2 år og ældre, hvor den dominerende årsag er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Denne medicin bør gives til et barn under opsyn af en voksen person. Dosering til børn i alderen 6 måneder-5 år er et brev à 4 mg granulat dagligt om aftenen. Justering af dosis er ikke nødvendig i denne aldersgruppe. Data fra kliniske undersøgelser vedrørende effekt hos børn på 6 måneder-2 år med vedvarende astma er begrænsede. Patienterne bør vurderes efter 2-4 uger for respons på montelukastbehandlingen. Behandlingen bør seponeres, hvis respons udebliver. SINGULAIR 4 mg granulatformuleringen bør ikke gives til børn under 6 måneder.

Administration af SINGULAIR granulat:

SINGULAIR granulat kan administreres enten direkte i munden eller blandet med en skefuld koldt eller tempereret, blødt fødemiddel (f.eks. æblemos, is, gulerødder eller ris). Brevet bør ikke åbnes, før man er klar til at bruge det. Efter åbning af brevet skal den fulde dosis SINGULAIR granulat administreres straks (inden for 15 minutter). Hvis det er blandet med mad, må SINGULAIR granulat ikke opbevares til senere brug. SINGULAIR granulat er ikke beregnet til at blive opløst i væske før administration. Væske kan dog indtages efter administration. SINGULAIR granulat kan administreres uden hensyn til tidspunktet for fødeindtag.

Generelle retningslinier:

Den terapeutiske effekt af SINGULAIR på astmakontrollerende parametre indtræder i løbet af en dag. Patienter bør tilrådes at fortsætte med at tage SINGULAIR, selv når deres astma er under kontrol samt i perioder med forværring af astmaen.

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens eller mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion. Dosis er den samme for begge køn.

SINGULAIR som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til mild vedvarende astma:

Montelukast frarådes som monoterapi til patienter med moderat vedvarende astma. Brug af montelukast som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til børn med mild vedvarende astma bør kun tages i betragtning til patienter, som ikke for nylig har haft alvorlig astmaanfald i anamnesen, hvor oral anvendelse af kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.1). Mild vedvarende astma defineres som astmasymptomer mere end en gang om ugen men mindre end en gang om dagen, natlige symptomer mere end to gange om måneden men mindre end en gang om ugen, normal lungefunktion mellem episoderne. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende kontrol af astma ved opfølgingsbesøg (sædvanligvis inden for en måned), bør behovet for supplerende og anden antiinflammatorisk behandling, baseret på trinvis astmabehandling, evalueres. Patienter bør evalueres periodisk med henblik på deres astmakontrol.

SINGULAIR som astmaprofylakse til patienter i alderen 2-5 år, hvor anstrengelsesudløst bronkial konstriktion er den overvejende faktor:

Hos 2-5 årige patienter kan anstrengelsesudløst bronkial konstriktion være den overvejende manifestation ved vedvarende astma, hvor behandling med inhalationskortikosteroider er påkrævet. Patienterne bør vurderes efter 2-4 ugers behandling med montelukast. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende respons, bør det overvejes at give en tillægsbehandling eller en anden behandling.

Behandling med SINGULAIR i relation til anden astmabehandling:

Når behandling med SINGULAIR anvendes som tillæg til inhalationskortikosteroider, bør SINGULAIR ikke brat substituere inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.4).

Der fås 10 mg filmovertrukne tabletter til voksne fra 15 år og opefter.

Der fås 5 mg tyggetabletter til børn fra 6-14 år.

Der fås 4 mg tyggetabletter som alternativ formulering til patienter fra 2-5 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diagnosticering af vedvarende astma hos meget små børn (6 måneder – 2 år) skal foretages af en pædiater eller en lungespecialist.

Patienter bør informeres om aldrig at anvende montelukast oralt til behandling af akutte astmaanfald og om at holde deres sædvanlige, relevante anfaldsmedicin til rådighed til dette formål. Hvis der opstår et akut astmaanfald, bør korttidsvirkende inhalations- β -agonist anvendes. Hvis patienten har behov for mere korttidsvirkende inhalations- β -agonist end sædvanlig, bør patienten søge rådgivning hos egen læge så hurtigt som muligt.

Montelukast bør ikke brat substituere inhalations- eller orale kortikosteroider.

Der er ingen data der viser, at orale kortikosteroider kan reduceres ved samtidig administration af montelukast.

I sjældne tilfælde ses hos patienter, i behandling med anti-astmapræparater, inklusive montelukast, systemisk eosinofili, nogle gange med kliniske tegn på vaskulitis, svarende til Churg-Strauss syndrom. Denne tilstand behandles ofte med systemiske kortikosteroider. Disse tilfælde har som regel, men ikke altid, været sat i forbindelse med reduktion eller seponering af oral kortikosteroidbehandling. Det kan hverken udelukkes eller bekræftes, at leukotrien-receptorantagonister kan sættes i forbindelse med fremkomst af Churg-Strauss syndrom. Lægen bør være opmærksom på eosinofili, vaskulitisk udslæt, forværrede pulmonære symptomer, kardielle komplikationer og/eller neuropati hos patienterne. Patienter som udvikler disse symptomer, bør revurderes, og deres behandlingsregimer evalueres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Montelukast kan administreres samtidig med anden profylaktisk og kronisk behandling af astma. I lægemiddelinteraktionsundersøgelser havde den anbefalede, kliniske dosis af montelukast ingen signifikant klinisk effekt på farmakokinetikken i følgende lægemidler: Teofyllin, prednison, prednisolon, orale antikonceptionsmidler (etinyløstradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin og warfarin.

Hos forsøgspersoner faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for montelukast med ca. 40% ved samtidig administration af phenobarbital. Da montelukast metaboliseres via CYP3A4, bør der, især hos børn, udvises forsigtighed, når montelukast administreres samtidig med CYP3A4-induktorer, som phenytoin, phenobarbital og rifampicin.

In vitro-undersøgelser har vist, at montelukast er en potent hæmmer af CYP2C8. Data fra en interaktionsundersøgelse med montelukast og rosiglitazon (et referencesubstrat repræsentativt for lægemidler primært metaboliseret af CYP2C8) har dog vist, at montelukast ikke hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor forventes det ikke, at montelukast markant ændrer metabolismen af lægemidler metaboliseret via dette enzym (f.eks. paclitaxel, rosiglitazon og repaglinid).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Dyreundersøgelser har ikke indikeret skadelige virkninger på graviditet eller fosterudvikling.

Begrænsede data fra tilgængelige graviditetsdatabaser tyder ikke på, at der er en årsagssammenhæng mellem brug af SINGULAIR og medfødte misdannelser (dvs. ekstremitetsdefekter), som på verdensplan er rapporteret sjældent efter markedsføring.

SINGULAIR bør kun bruges under graviditet, såfremt det skønnes klart nødvendigt.

Amning

Dyreundersøgelser med rotter har vist, at montelukast udskilles i dyrenes modermælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om montelukast udskilles i human modermælk.

SINGULAIR bør kun bruges af ammende kvinder såfremt det skønnes klart nødvendigt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Montelukast forventes ikke at påvirke patientens evne til at køre bil eller betjene maskiner. Der er imidlertid, i meget sjældne tilfælde, rapporteret om døsigthed eller svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Montelukast er evalueret i kliniske undersøgelser som følger:

- 10 mg filmovertrukne tabletter hos ca. 4000 voksne astmapatienter i alderen 15 år og opefter

- 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 pædiatriske astmapatienter i alderen 6-14 år, og
- 4 mg tyggetabletter hos 851 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år og
- 4 mg granulat hos 175 pædiatriske patienter i alderen 6 måneder-2 år.

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger i kliniske undersøgelser er rapporteret som almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos astmapatienter behandlet med montelukast og med en højere incidens end hos patienter behandlet med placebo:

SYSTEMORGANKLASSE	Voksne patienter 15 år og ældre (To 12-ugers undersøgelser; n=795)	Pædiatriske patienter 6 - 14 år (Én 8-ugers undersøgelse; n=201) (To 56 ugers undersøgelser; n=615)	Pædiatriske patienter 2 - 5 år (Én 12-ugers undersøgelse; n=461) (Én 48 ugers undersøgelse; n=278)	Pædiatriske patienter 6 mdr. - 2 år (Én 6-ugers undersøgelse; n=175)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Tørst	
Mave-tarmkanalen	Abdominal smerter		Abdominal smerter	Diarré
Nervesystemet	Hovedpine	Hovedpine		Hyperkinesi
Luftveje, thorax og mediastinum				Astma
Hud og subkutane væv				Dermatitis, udslæt

I kliniske undersøgelser med forlænget behandling hos et begrænset antal patienter i op til 2 år for voksne og op til 12 måneder for børn i alderen 6-14 år ændrede sikkerhedsprofilen sig ikke.

Kumulativt behandlede 502 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med montelukast i mindst 3 måneder, 338 patienter i 6 måneder eller længere og 534 patienter i 12 måneder eller længere. Med forlænget behandling ændrede sikkerhedsprofilen sig heller ikke for disse patienter.

Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år ændredes ikke med behandling i op til 3 måneder.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring:

Blod og lymfesystem: Øget blødningstendens.

Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaktioner inklusive anafylaksi og hepatisk eosinofilinfiltration.

Psykiske forstyrrelser: Abnorme drømme inklusive mareridt, hallucinationer, søvnløshed, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastløshed, ophidselse med aggressivadfærd, tremor), depression, i meget sjældne tilfælde selvmordstanker og -adfærd (suicidal adfærd).

Nervesystemet: Svimmelhed, døsigthed, paræstesi/hypæstesi, kramper.

Hjerte: Palpitationer.

Mave-tarmkanalen: Diarré, mundtørhed, dyspepsi, kvalme, opkastning.

Lever og galdeveje: Forhøjet ALAT og ASAT, cholestatisk hepatitis.

Hud og subkutane væv: Angioødem, blå mærker, urticaria, pruritus, udslæt, erythema nodosum.

Knogler, led, muskler og bindevæv: Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Asteni/træthed, utilpashed, ødem.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret Churg-Strauss Syndrom (CSS) hos astmapatienter i behandling med montelukast (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik information om behandling af overdosering af montelukast. I undersøgelser hos patienter med kronisk astma er montelukast administreret i doser på op til 200 mg daglig til voksne patienter i 22 uger, og i korttidsundersøgelser i doser på op til 900 mg daglig til patienter i ca. 1 uge, uden klinisk signifikante hændelser.

Der har efter markedsføring og i kliniske undersøgelser, været rapporter om akut overdosering. Disse inkluderer rapporter fra voksne og børn med dosis op til 1000 mg (ca. 61 mg/kg for et 42 måneder gammelt barn). De kliniske og laboratoriemæssige fund var konsistente med sikkerhedsprofilen hos voksne og pædiatriske patienter. Der var ingen bivirkninger i størstedelen af overdoseringsrapporterne. De hyppigst observerede hændelse var konsistente med sikkerhedsprofilen for montelukast og inkluderede abdominalsmerter, somnolens, tørst, hovedpine, opkastning og psykomotorisk hyperaktivitet.

Det vides ikke, om montelukast kan dialyseres ved peritoneal- eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Leukotrienreceptorantagonist.

ATC-kode: R03D C03

Cysteinylleukotrienerne (LTC₄, LTD₄ LTE₄) er potente, inflammatoriske eicosanoider, der frigøres fra diverse celler, blandt andet mastceller og eosinofiler. Disse vigtige, proastmatiske mediatorer binder sig til cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT). CysLT type 1 (CysLT₁) receptorer findes i de humane luftveje og forårsager en række påvirkninger i luftvejene, blandt andet bronkokonstriktion, mucussektion, karpermeabilitet og eosinofil recruitment.

Montelukast er et oralt aktivt stof, som med stor affinitet og selektivitet binder sig til CysLT₁ receptoren. I kliniske undersøgelser hæmmer montelukast bronkokonstriktion på grund af inhalation af LTD₄ ved doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatation observeredes inden for 2 timer efter oral administration. Den bronkodilaterende virkning af en β-agonist var additiv til den fremkaldt af montelukast. Behandling med montelukast hæmmer både den tidlige og den sene fase af bronkokonstriktionen ved antigen belastning. Sammenlignet med placebo, nedsætter montelukast eosinofiler i det perifere blod hos voksne og børn. I en separat undersøgelse nedsatte behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvejene (målt i sputum). Hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 2-14 år sænkede montelukast, sammenlignet med placebo, eosinofiler i det perifere blod og forbedrede den kliniske astmakontrol.

I undersøgelser hos voksne viste montelukast 10 mg, en gang dagligt, sammenlignet med placebo, signifikant forbedring i morgen FEV₁ (10,4% versus 2,7% ændring fra baseline), morgenekspiratorisk peak flow hastighed (PEFR) (24,5 l/min versus 3,3 l/min ændring fra baseline) og signifikant fald i total brug af β-agonist (-26,1% versus -4,6% ændring fra baseline). Forbedring i patientrapporteret dag- og natastmasymptom-score var signifikant bedre end med placebo.

Undersøgelser hos voksne viste montelukasts evne til at supplere den kliniske effekt af inhalationskortikosteroider (%-ændring fra baseline for inhalationsbeclomethason plus montelukast versus beclomethason, henholdsvis for FEV₁: 5,43% versus 1,04%; brug af β-agonist: -8,70% versus 2,64%). Sammenlignet med inhalationsbeclomethason (200 µg, 2 gange dagligt med spacer) viste montelukast hurtigere initial respons, selvom beclomethason ved 12-ugers undersøgelsen gav større gennemsnitlig behandlingseffekt (%-ændring fra baseline for montelukast versus beclomethason henholdsvis for FEV₁: 7,49% versus 13,3%; brug af β-agonist: -28,28% versus -43,89%). Sammenlignet med beclomethason, opnåede en høj procentdel af patienter behandlet med montelukast imidlertid samme kliniske respons (det vil sige 50% af patienterne behandlet med beclomethason opnåede en forbedring i FEV₁ på ca. 11% eller mere over baseline, mens ca. 42% af patienterne behandlet med montelukast opnåede samme respons).

I en 8-ugers undersøgelse med børn i alderen 6-14 år, forbedrede montelukast 5 mg, en gang dagligt, respirationsfunktionen signifikant sammenlignet med placebo (FEV₁ 8,71% versus 4,16% ændring fra baseline; morgen PEF_R 27,9 l/min versus 17,8 l/min ændring fra baseline) og nedsatte p.n. brug af β-agonist (-11,7% versus +8,2% ændring fra baseline).

I en 12-måneders undersøgelse, hvor effektiviteten af montelukast ved astmakontrol hos pædiatriske patienter i alderen 6-14 med mild vedvarende astma blev sammenlignet med inhaleret fluticason, var montelukast ikke-inferiør i forhold til fluticason til øgning af procentdelen af anfaldsfrie dage, der er det primære endpoint. I løbet af den 12 måneders behandlingsperiode øgedes procentdelen af anfaldsfrie dage gennemsnitligt fra 61,6 til 84,0 i montelukastgruppen og fra 60,9 til 86,7 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i procentdel af astmaanfaldsfrie dage var -2,8 med 95% konfidensinterval på -4,7, -0,9, som var helt inden for den foruddefinerede grænse for at være klinisk ikke-inferiør. Forskellen blev ikke anset for at være klinisk relevant, selvom den var statistisk signifikant.

Både montelukast og fluticason forbedrede også astmakontrollen på sekundære variable vurderet over den 12 måneders behandlingsperiode:

FEV₁ øgedes fra 1,83 L til 2,09 L i montelukastgruppen og fra 1,85 L til 2,14 L i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i FEV₁ var 0,02 L med 95% konfidensinterval på -0,06, 0,02. Middeløgningen fra baseline i % forudsagde, at FEV₁ var 0,6% i montelukastbehandlingsgruppen og 2,7% i fluticasonbehandlingsgruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for ændringen fra baseline i FEV₁ forudsagt i procent var signifikant: -2,2% med 95% konfidensinterval på -3,6, -0,7.

Procentdelen af dage med anvendelse af β-agonist faldt fra 38,0 til 15,4 i montelukastgruppen, og fra 38,5 til 12,8 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for procentdelen af dage med anvendelse af β-agonist var signifikant: 2,7 med 95% konfidensinterval på 0,9, 4,5.

Procentdelen af patienter med et astmaanfald (hvor et astmaanfald defineres som en periode med forværret astma, som krævede behandling med orale steroider, et ikke-planlagt besøg hos lægen, et skadestuebesøg, eller indlæggelse) var 32,2 i montelukastgruppen og 25,6 i fluticasongruppen; oddsratio (95% konfidensinterval) var signifikant: svarende til 1,38 (1,04, 1,84).

Procentdelen af patienter med systemisk (fortrinsvis oral) anvendelse af kortikosteroid i undersøgelsesperioden var 17,8% i montelukastgruppen og 10,5% i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning var signifikant: 7,3% med 95% konfidensinterval på 2,9; 11,7.

I en 12-ugers, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, forbedrede montelukast 4 mg, en gang dagligt, parametrene for astmakontrol sammenlignet med placebo, også ved samtidig kontrolbehandling (inhalations-/autohalerkortikosteroider eller inhalations-/autohalercromoglycat). 60% af patienterne var ikke i anden kontrolbehandling. Montelukast forbedrede signifikant dagsymptomer (herunder hoste, hivende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og indskrænket aktivitet) samt natlige symptomer i forhold til placebo. Montelukast nedsatte ligeledes

p.n. brug af β -agonist og akut kortikosteroidbehandling til forværret astma i forhold til placebo. Patienter der fik montelukast havde flere dage uden astma end de patienter, der fik placebo. Behandlingseffekt blev opnået efter første dosis.

I en 12-måneders, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med mild astma og periodiske eksacerbationer reducerede montelukast 4 mg en gang dagligt den årlige forekomst af periodiske astmaeksacerbationer signifikant ($p \leq 0,001$) sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,60 periodiske eksacerbationer versus 2,34 periodiske eksacerbationer), [periodiske eksacerbationer defineret som ≥ 3 på hinanden følgende dage med symptomer i dagtimerne, hvor det var nødvendigt med anvendelse af β -agonist, eller kortikosteroider (oralt eller inhaleret), eller indlæggelse på grund af astma]. Reduktion af årlig forekomst af periodiske eksacerbationer var 31,9%, med 95% konfidensinterval på 16,9, 44,1.

Montelukasts effekt hos pædiatriske patienter fra 6 måneder til 2 år understøttes af extrapolering ud fra den påviste effekt hos patienter fra 2 år og ældre med astma og er baseret på lignende farmakokinetiske data såvel som den antagelse, at sygdomsforløbet, patofysiologien og lægemidlets effekt hovedsageligt er ens i disse populationer.

En 12-ugers undersøgelse hos voksne viste signifikant reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion (maksimalt fald i FEV₁ 22,33% for montelukast versus 32,40 for placebo; tid til restitution til inden for 5% af baseline FEV₁ 44,22 min versus 60,64 min). Denne effekt var vedvarende gennem hele 12-ugers undersøgelsen. Reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion blev også vist i en korttidsundersøgelse hos børn (maksimalt fald i FEV₁ 18,27% versus 26,11%; tid til restitution til inden for 5% af baseline FEV₁ 17,76 min versus 27,98 min). Effekten i begge undersøgelser blev vist i slutningen af doseringsintervallet ved dosis én gang dagligt.

Hos aspirinfølsomme astmapatienter, der samtidig fik inhalations- og/eller orale kortikosteroider, resulterede behandling med montelukast, sammenlignet med placebo, i signifikant forbedring i astmakontrollen (FEV₁ 8,55% versus -1,74% ændring fra baseline og fald i total brug af β -agonist - 27,78% versus 2,09% ændring fra baseline).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Montelukast absorberes hurtigt efter oral administration. Den gennemsnitlige peak plasma-koncentration (C_{\max}) opnås, for den 10 mg filmovertrukne tablet, 3 timer (T_{\max}) efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 64%. Den orale biotilgængelighed og C_{\max} påvirkes ikke af et standardmåltid. Sikkerhed og effekt er vist i kliniske undersøgelser, hvor den 10 mg filmovertrukne tablet administreredes uden hensyn til tidspunktet for fødeindtag.

Med 5 mg tyggetabletten nås C_{\max} 2 timer efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 73% og falder til 63% ved indtagelse af standardmåltid.

Efter administration af 4 mg tyggetablet til fastende, pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, nås C_{\max} efter 2 timer. Gennemsnitlig C_{\max} er 66% højere, mens C_{\min} er mindre end hos voksne efter administration af 10 mg tabletten.

4 mg granulat formuleringen er bioækvivalent med 4 mg tyggetabletten, når denne administreres til fastende voksne. Hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år opnås C_{\max} 2 timer efter administration af 4 mg granulat formuleringen. C_{\max} er næsten 2 gange højere end hos voksne, der får en 10 mg tablet. Samtidig administration af æblemos eller et fedtrigt standardmåltid og granulatformuleringen havde ingen klinisk relevant virkning på montelukasts farmakokinetik målt ved AUC (1225,7 versus 1223,1 ng·t/ml henholdsvis med og uden æblemos samt 1191,8 versus 1148,5 ng·t/ml henholdsvis med og uden fedtrigt standardmåltid).

Distribution:

Montelukast bindes mere end 99% til plasmaproteiner. Steady-state-distributionsvolumen af montelukast er 8-11 liter i gennemsnit. Undersøgelser med radioaktivt mærket montelukast til rotter indikerer minimal distribution over blodhjernebarrieren. Derudover var koncentrationerne af radioaktivt mærket materiale minimale i alle andre væv 24 timer efter administration.

Biotransformation:

Montelukast metaboliseres meget hurtigt. I undersøgelser med terapeutiske doser er plasmakoncentrationer af montelukastmetabolitter vedvarende under detektionsgrænsen hos voksne og børn.

In vitro-undersøgelser med humane levermikrosomer indikerer, at cytokrom P450 3A4, 2A6 og 2C9 er involverede i metabolismen af montelukast. Baseret på yderligere *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af montelukast ikke cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolitternes bidrag til den terapeutiske virkning af montelukast er minimal.

Elimination:

Plasmaclearance af montelukast er i gennemsnit 45 ml/min hos raske voksne. Efter oral dosis af radioaktivt mærket montelukast blev 86% af radioaktiviteten genvundet i 5 dages fæcesindsamling og <0,2% blev genvundet i urinen. Sammenholdt med estimater af montelukasts orale biotilgængelighed, indikerer dette, at montelukast og dets metabolitter næsten udelukkende udskilles gennem galden.

Patientkarakteristika:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Der er ikke udført undersøgelser hos patienter med nyreinsufficiens. Da montelukast og dets metabolitter elimineres via galden, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data vedrørende montelukasts farmakokinetik hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh score >9).

Ved høje doser af montelukast (20 og 60 gange den anbefalede voksendosis) sås fald i plasmateofyllinkoncentrationen. Denne effekt sås ikke ved den anbefalede daglige dosis på 10 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er i dyretoksicitetsundersøgelser observeret mindre serum-biokemiske forandringer af kortvarig natur i ALAT, glucose, phosphor og triglycerider. Tegn på toksicitet hos dyr var øget spyttsekretion, gastrointestinale symptomer, tynd afføring og ionubalance. Disse opstod ved doser som gav >17 gange den systemiske påvirkning opnået ved klinisk dosis. Hos aber opstod bivirkninger ved doser fra 150 mg/kg/dag (>232 gange den systemiske påvirkning set ved klinisk dosis). I dyreforsøg påvirkede montelukast ikke fertilitet eller reproduktionsevne ved systemisk påvirkning >24 gange højere end klinisk systemisk påvirkning. Der sås lille fald i afkommets kropsvægt i fertilitetsundersøgelse med hunrotter ved 200 mg/kg/dag (>69 gange klinisk, systemisk påvirkning). I undersøgelser med kaniner sås højere forekomst af ukomplet ossifikation sammenlignet med kontrolgruppen ved systemisk påvirkning >24 gange større end den kliniske, systemiske påvirkning set ved klinisk dosis. Der sås ingen abnormiteter hos rotter. Montelukast er vist at passere placentabarrieren og udskilles i modermælken hos dyr.

Der sås ingen dødsfald efter oral enkeltadministration af montelukastnatrium i doser op til 5000 mg/kg hos mus og rotter (henholdsvis 15.000 mg/m² og 30.000 mg/m² hos mus og rotter), den maksimale testede dosis. Denne dosis svarer til 25.000 gange den anbefalede daglige dosis til voksne mennesker (baseret på en voksen patientvægt på 50 kg).

Montelukast er vist ikke at være fototoksisk hos mus ved UVA, UVB eller synligt lysspektrum ved doser på op til 500 mg/kg/dag (ca. >200 gange baseret på systemisk påvirkning).

Montelukast var hverken mutagent i *in vitro*- eller *in vivo*-undersøgelser eller tumorgent hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Hydroxypropylcellulose (E463)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakket i brev af polyethylen/aluminium/polyester i:
Pakninger à 7, 20, 28 og 30 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

MM/ÅÅÅÅ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En tyggetablet indeholder montelukastnatrium svarende til 4 mg montelukast.

Hjælpestof: Aspartam (E951) 1,2 mg pr. tablett.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Tyggetabletter.

Lyserrød, oval, bikonveks, med "SINGULAIR" indgraveret på den ene side og "MSD 711" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

SINGULAIR er indiceret til behandling af mild til moderat, vedvarende astma som tillæg hos patienter i alderen 2-5 år, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig astmakontrol ved behandling med inhalationskortikosteroider, og hvor der ikke er opnået klinisk kontrol af astmaen ved behandling med korttidsvirkende β -agonister p.n. ("efter behov").

SINGULAIR kan også være en alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskorti-kosteroider til patienter i alderen 2-5 år med mild vedvarende astma, som ikke for nylig har haft alvorlig astmaanfald i anamnesen, hvor brug af oral kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.2).

SINGULAIR er også indiceret til forebyggelse af astma fra 2 år og ældre, hvor den dominerende årsag er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Denne medicin bør gives til et barn under opsyn af en voksen person. Til børn, der har problemer med at indtage en tyggetablet, findes en granulatformulering (se SPCet for SINGULAIR 4 mg granulat). Dosering til børn i alderen 2-5 år er en tyggetablet à 4 mg dagligt om aftenen. Hvis præparatet indtages i forbindelse med et måltid, skal SINGULAIR tages 1 time før eller 2 timer efter fødeindtagelsen. Justering af dosis er ikke nødvendig i denne aldersgruppe. SINGULAIR 4 mg tyggetabletten bør ikke gives til børn under 2 år.

Generelle retningslinier:

Den terapeutiske effekt af SINGULAIR på astmakontrollerende parametre indtræder i løbet af en dag. Patienter bør tilrådes at fortsætte med at tage SINGULAIR, selv når deres astma er under kontrol samt i perioder med forværring af astmaen.

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens eller mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion. Dosis er den samme for begge køn.

SINGULAIR som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til mild vedvarende astma:

Montelukast frarådes som monoterapi til patienter med moderat vedvarende astma. Brug af montelukast som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til børn med mild vedvarende astma bør kun tages i betragtning til patienter, som ikke for nylig har haft alvorlig astmaanfald i anamnesen, hvor oral anvendelse af kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.1). Mild vedvarende astma defineres som astmasymptomer mere end en gang om ugen men mindre end en gang om dagen, natlige symptomer mere end to gange om måneden men mindre end en gang om ugen, normal lungefunktion mellem episoderne. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende kontrol af astma ved opfølgingsbesøg (sædvanligvis inden for en måned), bør behovet for supplerende og anden antiinflammatorisk behandling, baseret på trinvis astmabehandling, evalueres. Patienter bør evalueres periodisk med henblik på deres astmakontrol.

SINGULAIR som astmaprofylakse til patienter i alderen 2-5 år, hvor anstrengelsesudløst bronkial konstriktion er den overvejende faktor:

Hos 2-5 årige patienter kan anstrengelsesudløst bronkial konstriktion være den overvejende manifestation ved vedvarende astma. Patienterne bør vurderes efter 2-4 ugers behandling med montelukast. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende respons, bør det overvejes at give en tillægsbehandling eller en anden behandling.

Behandling med SINGULAIR i relation til anden astmabehandling:

Når behandling med SINGULAIR anvendes som tillæg til inhalationskortikosteroider, bør SINGULAIR ikke brat substituere inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.4).

Der fås 10 mg filmovertrukne tabletter til voksne fra 15 år og opefter.

Der fås 5 mg tyggetabletter til børn fra 6-14 år.

Der fås 4 mg granulat til børn i alderen 6 måneder til 5 år.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter bør informeres om aldrig at anvende montelukast oralt til behandling af akutte astmaanfald og om at holde deres sædvanlige, relevante anfaldsmedicin til rådighed til dette formål. Hvis der opstår et akut astmaanfald, bør korttidsvirkende inhalations- β -agonist anvendes. Hvis patienten har behov for mere korttidsvirkende inhalations- β -agonist end sædvanlig, bør patienten søge rådgivning hos egen læge så hurtigt som muligt.

Montelukast bør ikke brat substituere inhalations- eller orale kortikosteroider.

Der er ingen data der viser, at orale kortikosteroider kan reduceres ved samtidig administration af montelukast.

I sjældne tilfælde ses hos patienter, i behandling med anti-astmapræparater, inklusive montelukast, systemisk eosinofili, nogle gange med kliniske tegn på vaskulitis, svarende til Churg-Strauss syndrom. Denne tilstand behandles ofte med systemiske kortikosteroider. Disse tilfælde har som regel, men ikke altid, været sat i forbindelse med reduktion eller seponering af oral kortikosteroidbehandling. Det kan hverken udelukkes eller bekræftes, at leukotrien-receptorantagonister kan sættes i forbindelse med fremkomst af Churg-Strauss syndrom. Lægen bør være opmærksom på eosinofili, vaskulitisk udslæt, forværrede pulmonære symptomer, kardielle komplikationer og/eller neuropati hos patienterne. Patienter som udvikler disse symptomer, bør revurderes, og deres behandlingsregimer evalueres.

SINGULAIR indeholder aspartam, som er en phenylalaninkilde. Patienter, der lider af phenylketonuri, bør være opmærksomme på, at hver 4 mg tyggetablet indeholder phenylalanin i en mængde svarende til 0,674 mg phenylalanin pr. dosis.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Montelukast kan administreres samtidig med anden profylaktisk og kronisk behandling af astma. I lægemiddelinteraktionsundersøgelser havde den anbefalede, kliniske dosis af montelukast ingen signifikant klinisk effekt på farmakokinetikken i følgende lægemidler: Teofyllin, prednison, prednisolon, orale antikonceptionsmidler (etinyløstradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin og warfarin.

Hos forsøgspersoner faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for montelukast med ca. 40% ved samtidig administration af phenobarbital. Da montelukast metaboliseres via CYP3A4, bør der, især hos børn, udvises forsigtighed, når montelukast administreres samtidig med CYP3A4-induktorer, som phenytoin, phenobarbital og rifampicin.

In vitro-undersøgelser har vist, at montelukast er en potent hæmmer af CYP2C8. Data fra en interaktionsundersøgelse med montelukast og rosiglitazon (et referencesubstrat repræsentativt for lægemidler primært metaboliseret af CYP2C8) har dog vist, at montelukast ikke hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor forventes det ikke, at montelukast markant ændrer metabolismen af lægemidler metaboliseret via dette enzym (f.eks. paclitaxel, rosiglitazon og repaglinid).

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Dyreundersøgelser har ikke indikeret skadelige virkninger på graviditet eller fosterudvikling.

Begrænsede data fra tilgængelige graviditetsdatabaser tyder ikke på, at der er en årsagssammenhæng mellem brug af SINGULAIR og medfødte misdannelser (dvs. ekstremitetsdefekter), som på verdensplan er rapporteret sjældent efter markedsføring.

SINGULAIR bør kun bruges under graviditet, såfremt det skønnes klart nødvendigt.

Amning

Dyreundersøgelser med rotter har vist, at montelukast udskilles i dyrenes modermælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om montelukast udskilles i human modermælk.

SINGULAIR bør kun bruges af ammende kvinder, såfremt det skønnes klart nødvendigt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Montelukast forventes ikke at påvirke patientens evne til at køre bil eller betjene maskiner. Der er imidlertid, i meget sjældne tilfælde, rapporteret om døsighed eller svimmelhed.

4.8 Bivirkninger

Montelukast er evalueret i kliniske undersøgelser som følger:

- 10 mg filmovertrukne tabletter hos ca. 4000 voksne astmapatienter i alderen 15 år og opefter
- 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 pædiatriske astmapatienter i alderen 6-14 år, og
- 4 mg tyggetabletter hos 851 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år.

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger i kliniske undersøgelser er rapporteret som almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos astmapatienter behandlet med montelukast og med en højere incidens end hos patienter behandlet med placebo.

SYSTEMORGANKLASSE	Voksne patienter 15 år og ældre (To 12-ugers undersøgelser; n=795)	Pædiatriske patienter 6-14 år (Én 8-ugers undersøgelse; n=201) (To 56 ugers undersøgelser; n=615)	Pædiatriske patienter 2-5 år (Én 12-ugers undersøgelse; n=461) (Én 48 ugers undersøgelse; n=278)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			Tørst
Mave-tarmkanalen	Abdominalsmertes		Abdominalsmertes
Nervesystemet	Hovedpine	Hovedpine	

I kliniske undersøgelser med forlænget behandling hos et begrænset antal patienter i op til 2 år for voksne og op til 12 måneder for børn i alderen 6-14 år ændrede sikkerhedsprofilen sig ikke.

Kumulativt behandlede 502 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med montelukast i mindst 3 måneder, 338 patienter i 6 måneder eller længere og 534 patienter i 12 måneder eller længere. Med forlænget behandling ændrede sikkerhedsprofilen sig heller ikke for disse patienter.

Følgende bivirkninger er rapporteret efter markedsføring:

Blod og lymfesystem: Øget blødningstendens.

Immunsystemet: Hypersensitivitetsreaktioner inklusive anafylaksi og hepatisk eosinofilinfiltration.

Psykiske forstyrrelser: Abnorme drømme inklusive mareridt, hallucinationer, søvnløshed, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastløshed, ophidselse med aggressivadfærd, tremor), depression, i meget sjældne tilfælde selvmordstanker og -adfærd (suicidal adfærd).

Nervesystemet: Svimmelhed, døsighed, paræstesi/hypæstesi, kramper.

Hjerte: Palpitationer.

Mave-tarmkanalen: Diarré, mundtørhed, dyspepsi, kvalme, opkastning.

Lever og galdeveje: Forhøjet ALAT og ASAT, cholestatisk hepatitis.

Hud og subkutane væv: Angioødem, blå mærker, urticaria, pruritus, udslæt, erythema nodosum.

Knogler, led, muskler og bindevæv: Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper.

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet: Asteni/træthed, utilpashed, ødem.

I meget sjældne tilfælde er der rapporteret Churg-Strauss Syndrom (CSS) hos astmapatienter i behandling med montelukast (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik information om behandling af overdosering af montelukast. I undersøgelser hos patienter med kronisk astma er montelukast administreret i doser på op til 200 mg daglig til voksne patienter i 22 uger, og i korttidsundersøgelser i doser på op til 900 mg daglig til patienter i ca. 1 uge, uden klinisk signifikante hændelser.

Der har efter markedsføring og i kliniske undersøgelser, været rapporter om akut overdosering. Disse inkluderer rapporter fra voksne og børn med dosis op til 1000 mg (ca. 61 mg/kg for et 42 måneder

gammelt barn). De kliniske og laboratoriemæssige fund var konsistente med sikkerhedsprofilen hos voksne og pædiatriske patienter. Der var ingen bivirkninger i størstedelen af overdoseringsrapporterne. De hyppigst observerede hændelse var konsistente med sikkerhedsprofilen for montelukast og inkluderede abdominalsmerter, somnolens, tørst, hovedpine, opkastning og psykomotorisk hyperaktivitet.

Det vides ikke, om montelukast kan dialyseres ved peritoneal- eller hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Leukotrienreceptorantagonist.

ATC-kode: R03D C03

Cysteinylleukotrienerne (LTC₄, LTD₄ LTE₄) er potente, inflammatoriske eicosanoider, der frigøres fra diverse celler, blandt andet mastceller og eosinofiler. Disse vigtige, proastmatiske mediatorer binder sig til cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT). CysLT type 1 (CysLT₁) receptorer findes i de humane luftveje og forårsager en række påvirkninger i luftvejene, blandt andet bronkokonstriktion, mucussektion, karpermeabilitet og eosinofil recruitment.

Montelukast er et oralt aktivt stof, som med stor affinitet og selektivitet binder sig til CysLT₁ receptoren. I kliniske undersøgelser hæmmer montelukast bronkokonstriktion på grund af inhalation af LTD₄ ved doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatation observeredes inden for 2 timer efter oral administration. Den bronkodilaterende virkning af en β -agonist var additiv til den fremkaldt af montelukast. Behandling med montelukast hæmmer både den tidlige og den sene fase af bronkokonstriktionen ved antigen belastning. Sammenlignet med placebo, nedsætter montelukast eosinofiler i det perifere blod hos voksne og børn. I en separat undersøgelse nedsatte behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvejene (målt i sputum). Hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 2-14 år sænkede montelukast, sammenlignet med placebo, eosinofiler i det perifere blod og forbedrede den kliniske astmakontrol.

I undersøgelser hos voksne viste montelukast 10 mg, en gang dagligt, sammenlignet med placebo, signifikant forbedring i morgen FEV₁ (10,4% versus 2,7% ændring fra baseline), morgenekspiratorisk peak flow hastighed (PEFR) (24,5 l/min versus 3,3 l/min ændring fra baseline) og signifikant fald i total brug af β -agonist (-26,1% versus -4,6% ændring fra baseline). Forbedring i patientrapporteret dag- og natastmasymptom-score var signifikant bedre end med placebo.

Undersøgelser hos voksne viste montelukasts evne til at supplere den kliniske effekt af inhalationskortikosteroider (%-ændring fra baseline for inhalationsbeclomethason plus montelukast versus beclomethason, henholdsvis for FEV₁: 5,43% versus 1,04%; brug af β -agonist: -8,70% versus 2,64%). Sammenlignet med inhalationsbeclomethason (200 μ g, 2 gange dagligt med spacer) viste montelukast hurtigere initial respons, selvom beclomethason ved 12-ugers undersøgelsen gav større gennemsnitlig behandlingseffekt (%-ændring fra baseline for montelukast versus beclomethason henholdsvis for FEV₁: 7,49% versus 13,3%; brug af β -agonist: -28,28% versus -43,89%). Sammenlignet med beclomethason, opnåede en høj procentdel af patienter behandlet med montelukast imidlertid samme kliniske respons (det vil sige 50% af patienterne behandlet med beclomethason opnåede en forbedring i FEV₁ på ca. 11% eller mere over baseline, mens ca. 42% af patienterne behandlet med montelukast opnåede samme respons).

I en 12-ugers, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, forbedrede montelukast 4 mg, en gang dagligt, parametrene for astmakontrol sammenlignet med placebo, også ved samtidig kontrolbehandling (inhalations-/autohalerkortikosteroider eller inhalations-/autohalercromoglycat). 60% af patienterne var ikke i anden kontrolbehandling. Montelukast forbedrede signifikant dagsymptomer (herunder hoste, hivende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og

indskrænket aktivitet) samt natlige symptomer i forhold til placebo. Montelukast nedsatte ligeledes p.n. brug af β -agonist og akut kortikosteroidbehandling til forværret astma i forhold til placebo. Patienter, der fik montelukast, havde flere dage uden astma end de patienter, der fik placebo. Behandlingseffekt blev opnået efter første dosis.

I en 12-måneders, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med mild astma og periodiske eksacerbationer reducerede montelukast 4 mg en gang dagligt den årlige forekomst af periodiske astmaeksacerbationer signifikant ($p \leq 0,001$) sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,60 periodiske eksacerbationer versus 2,34 periodiske eksacerbationer), [periodiske eksacerbationer defineret som ≥ 3 på hinanden følgende dage med symptomer i dagtimerne, hvor det var nødvendigt med anvendelse af β -agonist, eller kortikosteroider (oralt eller inhaleret), eller indlæggelse på grund af astma]. Reduktion af årlig forekomst af periodiske eksacerbationer var 31,9%, med 95% konfidensinterval på 16,9, 44,1.

I en 8-ugers undersøgelse med børn i alderen 6-14 år, forbedrede montelukast 5 mg, en gang dagligt, respirationsfunktionen signifikant sammenlignet med placebo (FEV_1 8,71% versus 4,16% ændring fra baseline; morgen PEF 27,9 l/min versus 17,8 l/min ændring fra baseline) og nedsatte p.n. brug af β -agonist (-11,7% versus +8,2% ændring fra baseline).

I en 12-måneders undersøgelse, hvor effektiviteten af montelukast ved astmakontrol hos pædiatriske patienter i alderen 6-14 med mild vedvarende astma blev sammenlignet med inhaleret fluticason, var montelukast ikke-inferiør i forhold til fluticason til øgning af procentdelen af anfaldsfrie dage, der er det primære endpoint. I løbet af den 12 måneders behandlingsperiode øgedes procentdelen af anfaldsfrie dage gennemsnitligt fra 61,6 til 84,0 i montelukastgruppen og fra 60,9 til 86,7 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i procentdel af astmaanfaldsfrie dage var -2,8 med 95% konfidensinterval på -4,7, -0,9, som var helt inden for den foruddefinerede grænse for at være klinisk ikke-inferiør. Forskellen blev ikke anset for at være klinisk relevant, selvom den var statistisk signifikant.

Både montelukast og fluticason forbedrede også astmakontrollen på sekundære variable vurderet over den 12 måneders behandlingsperiode:

FEV_1 øgedes fra 1,83 L til 2,09 L i montelukastgruppen og fra 1,85 L til 2,14 L i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i FEV_1 var 0,02 L med 95% konfidensinterval på -0,06, 0,02. Middeløgningen fra baseline i % forudsagde, at FEV_1 var 0,6% i montelukastbehandlingsgruppen og 2,7% i fluticasonbehandlingsgruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for ændringen fra baseline i FEV_1 forudsagt i procent var signifikant: -2,2% med 95% konfidensinterval på -3,6, -0,7.

Procentdelen af dage med anvendelse af β -agonist faldt fra 38,0 til 15,4 i montelukastgruppen, og fra 38,5 til 12,8 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for procentdelen af dage med anvendelse af β -agonist var signifikant: 2,7 med 95% konfidensinterval på 0,9, 4,5.

Procentdelen af patienter med et astmaanfald (hvor et astmaanfald defineres som en periode med forværret astma, som krævede behandling med orale steroider, et ikke-planlagt besøg hos lægen, et skadestuebesøg, eller indlæggelse) var 32,2 i montelukastgruppen og 25,6 i fluticasongruppen; oddsratio (95% konfidensinterval) var signifikant: svarende til 1,38 (1,04, 1,84).

Procentdelen af patienter med systemisk (fortrinsvis oral) anvendelse af kortikosteroid i undersøgelsesperioden var 17,8% i montelukastgruppen og 10,5% i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning var signifikant: 7,3% med 95% konfidensinterval på 2,9; 11,7.

En 12-ugers undersøgelse hos voksne viste signifikant reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion (maksimalt fald i FEV_1 22,33% for montelukast versus 32,40% for placebo; tid til restitution til inden for 5% af baseline FEV_1 44,22 min versus 60,64 min). Denne effekt var vedvarende gennem hele 12-ugers undersøgelsen. Reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion

blev også vist i en korttidsundersøgelse hos børn i alderen 6-14 år (maksimalt fald i FEV₁ 18,27% versus 26,11%; tid til restitution til inden for 5% af baseline FEV₁ 17,76 min versus 27,98 min). Effekten i begge undersøgelser blev vist i slutningen af doseringsintervallet ved en dosis en gang dagligt.

Hos aspirinfølsomme astmapatienter, der samtidig fik inhalations- og/eller orale kortikosteroider, resulterede behandling med montelukast, sammenlignet med placebo, i signifikant forbedring i astmakontrollen (FEV₁ 8,55% versus -1,74% ændring fra baseline og fald i total brug af β-agonist - 27,78% versus 2,09% ændring fra baseline).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption:

Montelukast absorberes hurtigt efter oral administration. Den gennemsnitlige peak plasma-koncentration (C_{max}) opnås, for den 10 mg filmovertrukne tablet, 3 timer (T_{max}) efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 64%. Den orale biotilgængelighed og C_{max} påvirkes ikke af et standardmåltid. Sikkerhed og effekt er vist i kliniske undersøgelser, hvor den 10 mg filmovertrukne tablet administreredes uden hensyn til tidspunktet for fødeindtag.

Med 5 mg tyggetabletten nås C_{max} 2 timer efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 73% og falder til 63% ved indtagelse af standardmåltid.

Efter administration af 4 mg tyggetablet til fastende, pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, nås C_{max} efter 2 timer. Gennemsnitlig C_{max} er 66% højere, mens C_{min} er mindre end hos voksne efter administration af 10 mg tableten.

Distribution:

Montelukast bindes mere end 99% til plasmaproteiner. Steady-state-distributionsvolumen af montelukast er 8-11 liter i gennemsnit. Undersøgelser med radioaktivt mærket montelukast til rotter indikerer minimal distribution over blodhjernebarrieren. Derudover var koncentrationerne af radioaktivt mærket materiale minimale i alle andre væv 24 timer efter administration.

Biotransformation:

Montelukast metaboliseres meget hurtigt. I undersøgelser med terapeutiske doser er plasmakoncentrationer af montelukastmetabolitter vedvarende under detektionsgrænsen hos voksne og børn.

In vitro-undersøgelser med humane levermikrosomer indikerer, at cytokrom P450 3A4, 2A6 og 2C9 er involverede i metabolismen af montelukast. Baseret på yderligere *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af montelukast ikke cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolitternes bidrag til den terapeutiske virkning af montelukast er minimal.

Elimination:

Plasmaclearance af montelukast er i gennemsnit 45 ml/min hos raske voksne. Efter oral dosis af radioaktivt mærket montelukast blev 86% af radioaktiviteten genvundet i 5 dages fæcesindsamling og <0,2% blev genvundet i urinen. Sammenholdt med estimater af montelukasts orale biotilgængelighed, indikerer dette, at montelukast og dets metabolitter næsten udelukkende udskilles gennem galden.

Patientkarakteristika:

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Der er ikke udført undersøgelser hos patienter med nyreinsufficiens. Da montelukast og dets metabolitter elimineres via galden, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data vedrørende montelukasts farmakokinetik hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh score >9).

Ved høje doser af montelukast (20 og 60 gange den anbefalede voksendosis) sås fald i plasmateofyllinkoncentrationen. Denne effekt sås ikke ved den anbefalede daglige dosis på 10 mg.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der er i dyretoksicitetsundersøgelser observeret mindre serum-biokemiske forandringer af kortvarig natur i ALAT, glucose, phosphor og triglycerider. Tegn på toksicitet hos dyr var øget sputsekretion, gastrointestinale symptomer, tynd afføring og ionubalance. Disse opstod ved doser som gav >17 gange den systemiske påvirkning opnået ved klinisk dosis. Hos aber opstod bivirkninger ved doser fra 150 mg/kg/dag (>232 gange den systemiske påvirkning set ved klinisk dosis). I dyreforsøg påvirkede montelukast ikke fertilitet eller reproduktionsevne ved systemisk påvirkning >24 gange højere end klinisk systemisk påvirkning. Der sås lille fald i afkommets kropsvægt i fertilitetsundersøgelse med hunrotter ved 200 mg/kg/dag (>69 gange klinisk, systemisk påvirkning). I undersøgelser med kaniner sås højere forekomst af ukomplet ossifikation sammenlignet med kontrolgruppen ved systemisk påvirkning >24 gange større end den kliniske, systemiske påvirkning set ved klinisk dosis. Der sås ingen abnormiteter hos rotter. Montelukast er vist at passere placentabarrieren og udskilles i modermælken hos dyr.

Der sås ingen dødsfald efter oral enkeltadministration af montelukastnatrium i doser op til 5000 mg/kg hos mus og rotter (henholdsvis 15.000 mg/m² og 30.000 mg/m² hos mus og rotter), den maksimale testede dosis. Denne dosis svarer til 25.000 gange den anbefalede daglige dosis til voksne mennesker (baseret på en voksen patientvægt på 50 kg).

Montelukast er vist ikke at være fototoksisk hos mus ved UVA, UVB eller synligt lysspektrum ved doser på op til 500 mg/kg/dag (ca. >200 gange baseret på systemisk påvirkning).

Montelukast var hverken mutagent i *in vitro*- eller *in vivo*-undersøgelser eller tumorgent hos gnavere.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Rød jernoxid (E172)
Croscarmellosematrium
Kirsebærearoma
Aspartam (E951)
Magnesiumstearat.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys og fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Pakket i polyamid/PVC/aluminium blisterpakning.

Blister i pakker med 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 og 200 tabletter.

Blister (unit doser) i pakker med 49, 50 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

6.6 Regler for destruktion <og anden håndtering>

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinier.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅÅÅ>

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

SINGULAIR 4 mg granulat – Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SINGULAIR 4 mg granulat
montelukast
Til børn fra 6 måneder til 5 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Et brev granulat indeholder montelukastnatrium svarende til 4 mg montelukast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat
7 x 1 brev
20 x 1 brev
28 x 1 brev
30 x 1 brev

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys/fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

SINGULAIR 4 mg granulat

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

SINGULAIR 4 mg granulat – Brev

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

SINGULAIR 4 mg granulat
montelukast

2. ANVENDELSESMÅDE

Oral anvendelse.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 brev

6. ANDET

[Udfyldes nationalt]

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

SINGULAIR 4 mg tabletter – Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter
montelukast
Til børn fra 2 til 5 år.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En tyggetablet indeholder montelukastnatrium svarende til 4 mg montelukast.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder aspartam (E951). Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys/fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

SINGULAIR 4 mg

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

SINGULAIR 4 mg tabletter – Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

SINGULAIR 4 mg tyggetablet

montelukast

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SINGULAIR 4 mg granulat montelukast (som montelukastnatrium)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres barn begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret SINGULAIR til Deres barn personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. SINGULAIRs virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage SINGULAIR
3. Sådan skal Deres barn tage SINGULAIR
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De SINGULAIR
6. Yderligere oplysninger

1. SINGULAIRS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

SINGULAIR er en leukotrienreceptor-antagonist, der blokerer visse stoffer (leukotriener) i kroppen. Leukotriener forårsager forsnævring og hævelse af luftvejene i lungerne. Ved at blokere leukotrienernes virkning kan SINGULAIR mindske astmasymptomer og hjælpe med at kontrollere astmaen.

Lægen har foreskrevet SINGULAIR til behandling af Deres barns astma og til at forhindre astmasymptomer om dagen og om natten.

- SINGULAIR er til behandling af patienter i alderen 6 måneder-5 år, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med deres nuværende medicin, og som har brug for yderligere behandling.
- SINGULAIR kan også anvendes som behandling i stedet for kortikosteroider som inhalation til patienter i alderen 2-5 år, som ikke for nylig har taget kortikosteroidtabletter mod deres astma, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende kortikosteroider som inhalation.
- SINGULAIR hjælper også til at forebygge forsnævring af luftvejene ved fysisk aktivitet hos patienter i alderen 2 år og ældre.

Deres læge vil beslutte, hvordan Deres barn skal anvende SINGULAIR afhængigt af symptomerne, og hvor alvorlig astmaen er.

Hvad er astma?

Astma er en kronisk lungesygdom.

Særlige kendetegn for astma er:

- Forsnævring af luftvejene som gør vejrtrækningen besværlig. Denne forsnævring kan ændres som reaktion på forskellige forhold.
- Følsomme luftveje som reagerer på mange ting, for eksempel cigaretrøg, pollen, kold luft eller fysisk aktivitet.
- Betændelse i luftvejene; det vil sige, der opstår hævelse af luftvejene.

Symptomer på astma er: Hoste, hvæsende vejrtrækning og trykken for brystet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DERES BARN BEGYNDER AT TAGE SINGULAIR

Fortæl Deres læge om alle helbredsproblemer, som De har nu eller har haft.

Giv ikke SINGULAIR til Deres barn

- Hvis Deres barn er allergisk (overfølsom) over for montelukast eller et af de øvrige indholdsstoffer i SINGULAIR (se 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER).

Vær ekstra forsigtig med at tage SINGULAIR

- Fortæl det straks til lægen, hvis Deres barns astma eller vejrtrækning bliver værre.
- SINGULAIR-tabletter er ikke beregnet til behandling af akutte astmaanfald. Patienter, der får et astmaanfald, skal følge den instruktion lægen har givet. De skal altid have Deres barns inhalationsmedicin til astmaanfald med Dem.
- Det er vigtigt, at Deres barn tager den astmamedicin, som lægen har udskrevet. SINGULAIR må ikke erstatte eventuel anden medicin mod astma, som lægen har udskrevet til Deres barn.
- Hvis Deres barn er i behandling med astmamedicin, bør De kontakte lægen, hvis barnet udvikler en kombination af influenzalignende symptomer, stikkende og prikkende eller sovende fornemmelser i arme eller ben og/eller udslæt.
- Deres barn bør ikke tage acetylsalicylsyre (aspirin), hvis astmaen bliver værre af aspirin eller anden nonsteroid anti-inflammatorisk medicin (visse former for smertestillende medicin).

Brug af anden medicin

Nogle former for medicin kan påvirke virkningen af SINGULAIR, eller SINGULAIR kan indvirke på, hvordan Deres barns øvrige medicin virker.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis Deres barn bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det til lægen hvis Deres barn tager følgende medicin, før De begynder at give SINGULAIR:

- phenobarbital (mod epilepsi)
- phenytoin (mod epilepsi)
- rifampicin (mod tuberkulose og andre infektioner)

Brug af SINGULAIR sammen med mad og drikke

SINGULAIR granulat kan tages uden hensyn til tidspunkt for indtagelse af mad.

Graviditet og amning

Dette afsnit er ikke relevant for SINGULAIR 4 mg granulat, da dette er beregnet til brug hos børn fra 6 måneder til 5 år. Følgende information er dog relevant for det aktive stof, montelukast.

Graviditet

Hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, bør De kontakte lægen, før De tager SINGULAIR. Deres læge vil vurdere, om De kan tage SINGULAIR i denne periode.

Amning

Man ved ikke, om SINGULAIR udskilles i modermælk. Hvis De ammer eller planlægger at amme, bør De kontakte lægen, før De tager SINGULAIR.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette afsnit er ikke relevant for SINGULAIR 4 mg granulat, da dette er beregnet til brug hos børn fra 6 måneder til 5 år. Følgende information er dog relevant for det aktive stof, montelukast.

Det er ikke sandsynligt, at SINGULAIR påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er dog forskelligt, hvordan man reagerer på medicin. Der er i meget sjældne tilfælde set bivirkninger (såsom svimmelhed og dødsghed) med SINGULAIR, som kan påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

3. SÅDAN SKAL DERES BARN TAGE SINGULAIR

- Denne medicin bør gives til et barn under opsyn af en voksen person.
- Deres barn skal tage SINGULAIR hver aften.
- Deres barn skal også tage granulatet, selvom barnet ikke har symptomer eller hvis han/hun har et akut astmaanfald.
- Barnet skal altid tage granulatet efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg barnets læge eller apoteket.
- Tag granulatet gennem munden.

Børn (6 måneder til 5 år):

Ét brev SINGULAIR 4 mg granulat, der skal tages gennem munden hver aften.

Hvis Deres barn tager SINGULAIR, må barnet ikke få andre lægemidler, som indeholder samme aktive stof, montelukast.

Til børn i alderen 6 måneder til 5 år fås SINGULAIR 4 mg granulat.

Til børn i alderen 2-5 år fås SINGULAIR 4 mg tyggetabletter og SINGULAIR 4 mg granulat. SINGULAIR 4 mg granulat bør normalt ikke anvendes til børn under 6 måneder.

Sådan giver De SINGULAIR til Deres barn

- Åben ikke brevet med granulatet, før De er klar til at bruge det
- De kan give SINGULAIR enten:
 - Direkte i munden
 - ELLER blandet med en skefuld koldt eller tempereret, blødt mad (f.eks. æblemos, is, gulerødder og ris).
- Bland hele indholdet af brevet med SINGULAIR granulat i en skefuld koldt eller tempereret blødt mad og vær omhyggelig med at hele dosen blandes med maden.
- Man skal sikre sig, at barnet straks får hele skefulden af granulat/madblandingen (inden for 15 minutter). VIGTIGT: Gem aldrig en blanding af mad og granulat til senere brug.
- SINGULAIR granulat er ikke beregnet til at blive opløst i væske. Men Deres barn må gerne drikke væske efter at have slugt SINGULAIR granulat.

- SINGULAIR granulat kan tages uden hensyn til tidspunktet for indtagelse af mad.

Hvis Deres barn har taget for meget SINGULAIR

Kontakt straks barnets læge for at få rådgivning.

I de fleste tilfælde med overdosering er der ikke indberettet bivirkninger. De mest almindelige symptomer set i forbindelse med overdosering hos voksne og børn er: Mavesmerter, søvnighed, tørst, hovedpine, opkastning og hyperaktivitet.

Hvis De har glemt at give SINGULAIR til Deres barn

Giv SINGULAIR, som lægen har foreskrevet. Hvis De har glemt at give Deres barn en dosis, skal De blot genoptage behandlingen og fortsætte med én tablet én gang dagligt.

Giv ikke en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis Deres barn holder op med at tage SINGULAIR

SINGULAIR kan kun behandle Deres barns astma, hvis barnet fortsætter med at tage det. Det er vigtigt, at barnet fortsætter med at tage SINGULAIR, så længe lægen foreskriver det for at bevare kontrollen med astmaen.

Spørg barnets læge eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

SINGULAIR kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I afprøvninger på patienter med SINGULAIR 4 mg granulat var de mest almindelige indberettede bivirkninger (som forekommer hos mindst 1 ud af 100 og hos færre end 1 ud af 10 behandlede børn), som man mener er forbundet med SINGULAIR:

- Diarré
- Hyperaktivitet
- Astma
- Skællet og kløende hud
- Udslæt

Derudover er følgende bivirkninger set i kliniske undersøgelser med SINGULAIR 10 mg filmovertrukne tabletter og 5 mg eller 4 mg tyggetabletter:

- Mavesmerter
- Hovedpine
- Tørst

Disse bivirkninger var normalt milde og sås hyppigere hos patienter, der var behandlet med SINGULAIR end hos patienter, der fik placebo (tablet uden virkning).

Derudover er der, mens medicinen har været på markedet, set:

- Allergiske reaktioner med udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge og /eller svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær; kløe og nældefeber
- Træthed, rastløshed, ophidselse med aggressiv adfærd, irritabilitet, rysten, depression, selvmordstanker og –adfærd (i meget sjældne tilfælde), svimmelhed, døsigthed, hallucinationer,

- ændret drømmemønster med mareridt, søvnløshed, stikkende og prikkende fornemmelser/følelsesløshed, kramper
- Utilpashed, led- eller muskelsmerter, muskelkramper, tør mund, kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær, diarré, leverbetændelse
 - Øget blødningstendens, blå mærker, knuderosen (ømme, røde knuder under huden oftest på skinnebenene), hjertebanken.
 - Hævelser.

Hos astmatiske patienter, der er behandlet med montelukast, er der set meget sjældne tilfælde af en kombination af allergiske symptomer med influenzalignende sygdom, stikkende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, og /eller udslæt (Churg-Strauss syndrom). Selvom det ikke påvist, at montelukast forårsager denne tilstand, skal De straks fortælle det til lægen, hvis De eller Deres barn får et eller flere af disse symptomer.

Spørg Deres læge eller på apoteket om mere information om bivirkninger. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE SINGULAIR

- Opbevares utilgængeligt for børn.
- Brug ikke SINGULAIR efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte med lys og fugt.
- Spørg på apoteket hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

SINGULAIR indeholder:

- Aktivt stof: Montelukast. Hver pose granulat indeholder montelukastnatrium, som svarer til 4 mg montelukast.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, hydroxypropylcellulose (E463), og magnesiumstearat.

SINGULAIRs udseende og pakningsstørrelser

SINGULAIR 4 mg granulat er hvidt.
Findes i æsker med 7, 20, 28 og 30 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse og Fremstiller

Danmark

[Udfyldes nationalt]

nationalt]

Repræsentant i

[Udfyldes

Dette lægemiddel er godkendt i EØS medlemslande under følgende navne:

Bulgarien, Cypern, Estland, Finland, Grækenland, Irland, Island, Italien, Letland, Litauen, Luxemburg, Malta, Norge, Portugal, Rumænien, Slovenien, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tyskland.

SINGULAIR

Italien

MONTEGEN

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ }

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter montelukast (som montelukastnatrium)

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden Deres barn begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret SINGULAIR til Deres barn personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som Deres barn har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. SINGULAIRs virkning og hvad De skal bruge det til
2. Det skal De vide, før Deres barn begynder at tage SINGULAIR
3. Sådan skal Deres barn tage SINGULAIR
4. Bivirkninger
5. Sådan opbevarer De SINGULAIR
6. Yderligere oplysninger

1. SINGULAIRS VIRKNING OG HVAD DE SKAL BRUGE DET TIL

SINGULAIR er en leukotrienreceptor-antagonist, der blokerer visse stoffer (leukotriener) i kroppen. Leukotriener forårsager forsnævring og hævelse af luftvejene i lungerne. Ved at blokere leukotrienernes virkning kan SINGULAIR mindske astmasymptomer og hjælpe med at kontrollere astmaen.

Lægen har foreskrevet SINGULAIR til behandling af Deres barns astma og til at forhindre astmasymptomer om dagen og om natten.

- SINGULAIR er til behandling af patienter i alderen 2-5 år, der ikke er tilstrækkeligt behandlet med deres nuværende medicin, og som har brug for yderligere behandling.
- SINGULAIR kan også anvendes som behandling i stedet for kortikosteroider som inhalation til patienter i alderen 2-5 år, som ikke for nylig har taget kortikosteroidtabletter mod deres astma, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende kortikosteroider som inhalation.
- SINGULAIR hjælper også til at forebygge forsnævring af luftvejene ved fysisk aktivitet hos patienter i alderen 2 år og ældre.

Deres læge vil beslutte, hvordan Deres barn skal anvende SINGULAIR afhængigt af symptomerne, og hvor alvorlig astmaen er.

Hvad er astma?

Astma er en kronisk lungesygdom.

Særlige kendetegn for astma er:

- Forsnævring af luftvejene som gør vejrtrækningen besværlig. Denne forsnævring kan ændres som reaktion på forskellige forhold.
- Følsomme luftveje som reagerer på mange ting, for eksempel cigaretrøg, pollen, kold luft eller fysisk aktivitet.
- Betændelse i luftvejene; det vil sige, der opstår hævelse af luftvejene.

Symptomer på astma er: Hoste, hvæsende vejrtrækning og trykken for brystet.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DERES BARN BEGYNDER AT TAGE SINGULAIR

Fortæl Deres læge om alle helbredsproblemer, som Deres barn har nu eller har haft.

Giv ikke Deres barn SINGULAIR

Hvis Deres barn er allergisk (overfølsom) over for montelukast eller et af de øvrige indholdsstoffer i SINGULAIR (se 6. YDERLIGERE OPLYSNINGER).

Vær ekstra forsigtig med at tage SINGULAIR

- Fortæl det straks til lægen, hvis Deres barns astma eller vejrtrækning bliver værre.
- SINGULAIR-tabletter er ikke beregnet til behandling af akutte astmaanfald. Patienter, der får et astmaanfald, skal følge den instruktion lægen har givet. De skal altid have Deres barns inhalationsmedicin til astmaanfald med Dem.
- Det er vigtigt, at Deres barn tager den astmamedicin, som lægen har udskrevet. SINGULAIR må ikke erstatte eventuel anden medicin mod astma, som lægen har udskrevet til Deres barn.
- Hvis Deres barn er i behandling med astmamedicin, bør De kontakte lægen, hvis barnet udvikler en kombination af influenzalignende symptomer, stikkende og prikkende eller sovende fornemmelser i arme eller ben og/eller udslæt.
- Deres barn bør ikke tage acetylsalicylsyre (aspirin), hvis astmaen bliver værre af aspirin eller anden nonsteroid anti-inflammatorisk medicin (visse former for smertestillende medicin).

Brug af anden medicin

Nogle former for medicin kan påvirke virkningen af SINGULAIR, eller SINGULAIR kan indvirke på, hvordan Deres barns øvrige medicin virker.

Fortæl det altid til lægen eller apoteket, hvis Deres barn bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Det gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl det til lægen hvis Deres barn tager følgende medicin, før De begynder at give SINGULAIR:

- phenobarbital (mod epilepsi)
- phenytoin (mod epilepsi)
- rifampicin (mod tuberkulose og andre infektioner)

Brug af SINGULAIR sammen med mad og drikke

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter må ikke tages sammen med mad men skal tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Graviditet og amning

Dette afsnit er ikke relevant for SINGULAIR 4 mg tyggetabletter, da disse er beregnet til brug hos børn fra 2-5 år. Følgende information er dog relevant for det aktive stof, montelukast.

Graviditet

Hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, bør De kontakte lægen, før de tager SINGULAIR. Deres læge vil vurdere, om De kan tage SINGULAIR i denne periode.

Amning

Man ved ikke, om SINGULAIR udskilles i modermælk. Hvis De ammer eller planlægger at amme, bør De kontakte lægen, før De tager SINGULAIR.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette afsnit er ikke relevant for SINGULAIR 4 mg tyggetabletter, da disse er beregnet til brug hos børn fra 2-5 år. Følgende information er dog relevant for det aktive stof, montelukast.

Det er ikke sandsynligt, at SINGULAIR påvirker evnen til at køre bil eller betjene maskiner. Det er dog forskelligt, hvordan man reagerer på medicin. Der er i meget sjældne tilfælde set bivirkninger (såsom svimmelhed og døsighed) med SINGULAIR, som kan påvirke evnen til at køre bil eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i SINGULAIR

SINGULAIR tyggetabletter indeholder aspartam, en phenylalaninkilde. Hvis Deres barn har Føllings sygdom (fenyylketonuri, en sjælden, arvelig stofskiftesygdom), bør De være opmærksom på, at hver 4 mg tyggetablet indeholder phenylalanin (svarende til 0,674 mg phenylalanin per tablet).

3. SÅDAN SKAL DERES BARN TAGE SINGULAIR

- Denne medicin bør gives til et barn under opsyn af en voksen person. Til børn, der har problemer med at tage en tyggetablet, findes et oralt granulat.
- Deres barn skal kun tage én SINGULAIR tablet dagligt som foreskrevet af lægen.
- Deres barn skal også tage tabletten, selvom barnet ikke har symptomer eller hvis han/hun har et akut astmaanfald.
- Barnet skal altid tage tabletten efter lægens anvisning. Er De i tvivl så spørg barnets læge eller apoteket.
- Tag tabletten gennem munden.

Børn (2-5 år):

Én 4 mg tyggetablet dagligt, der skal tages om aftenen. SINGULAIR 4 mg tyggetablet bør ikke tages sammen med mad men bør tages mindst 1 time før eller 2 timer efter et måltid.

Hvis Deres barn tager SINGULAIR, må barnet ikke få andre lægemidler, som indeholder samme aktive stof, montelukast.

Til børn i alderen 2-5 år fås SINGULAIR 4 mg tyggetabletter og 4 mg granulat.

Til børn i alderen 6-14 år fås SINGULAIR 5 mg tyggetabletter.

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter bør normalt ikke anvendes til børn under 2 år.

Hvis Deres barn har taget for meget SINGULAIR

Kontakt straks barnets læge for at få rådgivning.

I de fleste tilfælde med overdosering er der ikke indberettet bivirkninger. De mest almindelige symptomer set i forbindelse med overdosering hos voksne og børn er: Mavesmerter, søvnighed, tørst, hovedpine, opkastning og hyperaktivitet.

Hvis De har glemt at give SINGULAIR til Deres barn

Giv SINGULAIR, som lægen har foreskrevet. Hvis De har glemt at give Deres barn en dosis, skal De blot genoptage behandlingen og fortsætte med én tablet én gang dagligt.

Giv ikke en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis Deres barn holder op med at tage SINGULAIR

SINGULAIR kan kun behandle Deres barns astma, hvis barnet fortsætter med at tage det. Det er vigtigt, at barnet fortsætter med at tage SINGULAIR, så længe lægen foreskriver det for at bevare kontrollen med barnets astma.

Spørg barnets læge eller apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om eller føler Dem usikker på.

4. BIVIRKNINGER

SINGULAIR kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

I afprøvninger på patienter med SINGULAIR 4 mg tyggetabletter var de mest almindelige indberettede bivirkninger (som forekommer hos mindst 1 ud af 100 og hos færre end 1 ud af 10 behandlede børn), som man mener, er forbundet med SINGULAIR:

- Mavesmerter
- Tørst

Derudover er følgende bivirkninger set i kliniske undersøgelser med SINGULAIR 10 mg filmovertrukne tabletter og 5 mg tyggetabletter:

- Hovedpine

Disse bivirkninger var normalt milde og sås hyppigere hos patienter, der var behandlet med SINGULAIR end hos patienter, der fik placebo (tablet uden virkning).

Derudover er der, mens medicinen har været på markedet, set:

- Allergiske reaktioner med udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge og /eller svælg, som kan forårsage vejrtræknings- eller synkebesvær; kløe og nældefeber.
- Træthed, rastløshed, ophidselse med aggressiv adfærd, irritabilitet, rysten, depression, selvmordstanker og -adfærd (i meget sjældne tilfælde), svimmelhed, døsigthed, hallucinationer, ændret drømmemønster med mareridt, søvnløshed, stikkende og prikkende fornemmelser/følelsesløshed, kramper.
- Utilpashed, led- eller muskelsmerter, muskelkramper, tør mund, kvalme, opkastning, fordøjelsesbesvær, diarré, leverbetændelse.
- Øget blødningstendens, blå mærker, knuderosen (ømme, røde knuder under huden oftest på skinnebenene), hjertebanken.
- Hævelser.

Hos astmatiske patienter, der er behandlet med montelukast, er der set meget sjældne tilfælde af en kombination af allergiske symptomer med influenzalignende sygdom, stikkende og prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i arme og ben, og /eller udslæt (Churg-Strauss syndrom). Selvom det ikke påvist, at montelukast forårsager denne tilstand, skal De straks fortælle det til lægen, hvis De eller Deres barn får et eller flere af disse symptomer.

Spørg Deres læge eller på apoteket om mere information om bivirkninger. Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller Deres barn får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. SÅDAN OPBEVARER DE SINGULAIR

- Opbevares utilgængeligt for børn.

- Brug ikke SINGULAIR efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte med lys og fugt.
- Spørg på apoteket hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

SINGULAIR indeholder:

- Aktivt stof: Montelukast. Hver tablet indeholder montelukastnatrium, som svarer til 4 mg montelukast.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, hydroxypropylcellulose (E463), rød jernoxid (E172), croscarmellosenatrium, kirsebæraroma, aspartam (E951) og magnesiumstearat.

SINGULAIRs udseende og pakningsstørrelser

SINGULAIR 4 mg tyggetabletter er lyserøde, ovale og bikonvekse med "SINGULAIR" præget på den ene side og "MSD 711" på den anden side.

Blister (uden markering af ugedage) i pakninger à 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100 140 og 200 tabletter.

Blister (enhedsdoser) i pakninger à 49, 50 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse og Fremstiller
[Udfyldes nationalt]

Repræsentant i Danmark
[Udfyldes nationalt]

Dette lægemiddel er godkendt i EØS medlemslande under følgende navne:

Belgien, Bulgarien, Cypern, Danmark, Estland, Finland, Grækenland, Holland, Irland, Island, Italien, Letland, Litauen, Luxemburg, Malta, Norge, Polen, Portugal, Rumænien, Slovenien, Slovakiet, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tjekkiet, Tyskland, Ungarn, Østrig.

SINGULAIR

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ }