

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast AmaroX 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller montelukastnatrium som är ekvivalent med 10 mg montelukast.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 101,4 mg laktos per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Beiga, avrundat fyrkantiga (7,9 x 7,9 mm), filmdragerade tabletter, märkta med 'I' på ena sidan och '114' på den andra sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast AmaroX är indicerat vid astma som tilläggsbehandling hos de patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som inte uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister inte givit tillräcklig klinisk kontroll av astman. Hos de astmatiska patienter där Montelukast AmaroX är indicerat för astma, kan Montelukast AmaroX även ge symtomatisk lindring vid säsongsbunden allergisk rinit.

Montelukast AmaroX är också indicerat som profylax vid astma där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar, 15 år och äldre med astma eller med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit, är en 10 mg tablett dagligen till kvällen.

##### Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Montelukast AmaroX på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Montelukast AmaroX kan tas med eller utan föda. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast AmaroX även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma. Montelukast AmaroX bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma aktiva substans, montelukast.

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

##### Behandling med Montelukast AmaroX i förhållande till andra astmabehandlingar

Montelukast AmaroX kan läggas till en patients befintliga behandlingsregim.

*Inhalationssteroider:* Behandling med Montelukast AmaroX kan användas som tilläggsbehandling hos patienter när inhalationssteroider och vid behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister inte ger tillräcklig effekt. Montelukast AmaroX ska inte plötsligt ersätta behandling med inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population*

Ge inte Montelukast AmaroX 10 mg filmdragerade tabletter till barn yngre än 15 år. Säkerhet och effekt för Montelukast AmaroX 10 mg filmdragerade tabletter för barn yngre än 15 år har inte fastställts.

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

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn 2-5 år.

Granulat om 4 mg finns tillgängligt för barn 6 månader-5 år.

#### Administreringssätt

Oral användning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienterna ska uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål. Om ett akut anfall inträffar ska en kortverkande beta-agonist för inhalation användas. Patienterna ska kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande betaagonister.

Montelukast ska inte plötsligt ersätta behandling med inhalerade eller orala steroider.

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

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

Patienter med acetylsalicylsyra-utlöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller annan antiinflammatorisk terapi (NSAIDs) även under behandlingen med montelukast.

**Neuropsykiatriska händelser såsom beteendeförändringar, depression och suicidalitet har rapporterats i alla åldersgrupper som tar montelukast (se avsnitt 4.8). Symtomen kan vara allvarliga och fortsätta om behandlingen inte avbryts. Behandlingen med montelukast bör därför avbrytas om neuropsykiatriska symtom uppstår under behandlingen.**

**Patienter och/eller vårdgivare ska rådats att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.**

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Montelukast AmaroX innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

AUC för montelukast minskade med cirka 40% hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 ska försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 och 2C9 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

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

In vitro-studier har visat att montelukast är ett substrat av CYP 2C8, och i en mindre signifikant omfattning, av 2C9 och 3A4. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare av både CYP 2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen av montelukast 4,4-faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast är nödvändig vid coadministrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP 2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

Baserat på in vitro data, förväntas inte kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner med mindre potenta hämmare av CYP 2C8 (t ex trimetoprim). Co-administrering av montelukast med itrakonasol, en potent hämmare av CYP 3A4, gav ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva kohort-studier med användning av montelukast hos gravida kvinnor som utvärderat större fosterskador har inte fastställt en läkemedelsrelaterad risk. Tillgängliga studier har metodologiska begränsningar inklusive liten provstorlek, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper.

Montelukast ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

##### Amning

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

Montelukast ska användas under amning endast då det är absolut nödvändigt.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock har dåsighet och yrsel rapporterats.

#### 4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar (15 år eller äldre) med astma.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och ungdomar (15 år eller äldre) med astma och säsongsbunden allergisk rinit.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn (6-14 år) med astma.

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

| Organsystem                           | Vuxna och ungdomar<br>15 år och äldre (två 12-<br>veckors studier; n=795) | Barn 6 till 14 år gamla (en 8-<br>veckors studie; n=201) (två<br>56-veckors studier; n=615) |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Centrala och perifera<br>nervsystemet | Huvudvärk                                                                 | Huvudvärk                                                                                   |
| Magtarmkanalen                        | Buksmärtor                                                                |                                                                                             |

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

#### Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet listas efter organsystem och specifika biverkningar i tabellen nedan. Frekvenser har uppskattats från relevanta kliniska studier.

| Organsystem                                | Biverkningar                                                                                                                                                                                                                 | Frekvens*        |
|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Infektioner och infestationer              | Övre luftvägsinfektion†                                                                                                                                                                                                      | Mycket vanliga   |
| Blodet och lymfsystemet                    | Ökad blödningstendens                                                                                                                                                                                                        | Sällsynta        |
|                                            | Trombocytopeni                                                                                                                                                                                                               | Mycket sällsynt  |
| Immunsystemet                              | Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi                                                                                                                                                                                | Mindre vanliga   |
|                                            | Hepatisk eosinofilinfiltration                                                                                                                                                                                               | Mycket sällsynta |
| Psykiska störningar                        | Förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor§) | Mindre vanliga   |
|                                            | Uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic                                                                                                                                                                           | Sällsynta        |
|                                            | Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, tvångssymtom, stamning                                                                                                                                       | Mycket sällsynta |
| Centrala och perifera<br>nervsystemet      | Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall                                                                                                                                                                            | Mindre vanliga   |
| Hjärtat                                    | Palpitationer                                                                                                                                                                                                                | Sällsynta        |
| Andningsvägar, bröstorg<br>och mediastinum | Epistaxis                                                                                                                                                                                                                    | Mindre vanliga   |
|                                            | Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)                                                                                                                                                                                 | Mycket sällsynta |
| Magtarmkanalen                             | Pulmonell eosinofili                                                                                                                                                                                                         | Mycket sällsynta |
|                                            | Diarré‡, illamående‡, kräkningar‡                                                                                                                                                                                            | Vanliga          |
|                                            | Muntorrhet, dyspepsi                                                                                                                                                                                                         | Mindre vanliga   |
| Lever och gallvägar                        | Förhöjda leverenzym (ALAT och                                                                                                                                                                                                | Vanliga          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ASAT)                                                                          |                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform) | Mycket sällsynta |
| Hud och subkutan vävnad                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Utslag <sup>†</sup>                                                            | Vanliga          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Blåmärken, urtikaria, pruritus                                                 | Mindre vanliga   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Angioödem                                                                      | Sällsynta        |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Erythema nodosum, erythema multiforme                                          | Mycket sällsynta |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper                                       | Mindre vanliga   |
| Njurar och urinvägar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Enures hos barn                                                                | Mindre vanliga   |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Feber <sup>‡</sup>                                                             | vanliga          |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem                                   | Mindre vanliga   |
| <p>*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>), Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p><sup>‡</sup> Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>§ Frekvens: Sällsynta</p> |                                                                                |                  |

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

## 4.9 Överdoser

I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier.

Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos.

#### Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

#### Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig angående behandling vid överdosering med montelukast. Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonist,

**ATC-kod:** R03DC03

### Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrien (CysLT)–receptorer. CysLT typ-1 (CysLT<sub>1</sub>) receptorn återfinns i luftvägarna hos människa (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och makrofager i luftvägarna) och på andra pro-inflammatoriska celler (inklusive eosinofiler och vissa myeloida stamceller). Cysteinylleukotriener har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk rinit. Leukotrienmedierade effekter vid astma är bronkkonstriktion, slemsekretion, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk rinit frisläpps cysteinylleukotriener från nässlemhinnan efter exponering av allergener. Detta gäller vid reaktioner under så väl tidig som sen fas och associeras med symtom på allergisk rinit. Intranasal stimulering med cysteinylleukotriener har visats öka motståndet i de nasala luftvägarna och ge symtom på nasal obstruktion.

### Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT<sub>1</sub>-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD<sub>4</sub> vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhöles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) samt i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

### Klinisk effekt och säkerhet

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

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

I en klinisk studie utvärderades montelukast med avseende på symtomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit. I studien visade montelukast 10 mg tabletter givet en gång dagligen signifikant förbättrade mätvärden för rinitsymtom dagtid, jämfört med placebo. Mätvärdet för dagliga rinitsymtom är ett medel av skattningsvärdet för symtom dagtid (medelvärde av nästäppa, rinnsnuva, nysningar, klåda i näsan) och skattningsvärdet för symtom nattetid (medelvärde av nästäppa vid

uppvaknande, insomningssvårigheter och uppvaknande under nattetid). Sammantaget bedömde både läkare och patienter att den allergiska riniten förbättrades signifikant jämfört med placebo. Skattning av effekt på astma var inte ett primärt effektmått i denna studie.

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

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

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn. Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonasol, en hämmare av CYP 3A4, inte ändrar farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på in vitro resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

### Eliminering

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

### Patientfaktorer

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

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5000 mg/kg till möss och rättor (15000 mg/m<sup>2</sup> hos mus respektive 30 000 mg/m<sup>2</sup> hos råttor), vilket är den högsta givna försöksdosen. Denna dos motsvarar 25000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna:**

Laktosmonohydrat  
Mannitol (E 421)  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Mikrokristallin cellulose (PH 112)  
Magnesiumstearat

#### **Filmdragering:**

Hypromellos 6cP (E464)  
Titandioxid (E171)  
Hydroxipropylcellulosa (E463)  
Karnaubavax  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**



Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar  
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Alu-Alu Blister.  
Blister: 28, 30, 90, 98 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Amarox Pharma B.V.  
Rouboslaan 32  
2252 TR Voorschoten  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

59520

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 2020-12-21  
Datum för förnyat godkännande: 2025-10-25

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-01-09

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats  
<http://www.lakemedelsverket.se>.