

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Krka 5 mg tuggtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller 5 mg montelukast (som montelukastnatrium).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tuggtablett innehåller 1,5 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Rosa, marmorerade, runda, svagt bikonvexa tabletter med avfasade kanter och inskriptionen 5 på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Krka är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos de patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande β -agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast Krka kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider för patienter med mild kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.2).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6-14 år är en tuggtablett à 5 mg dagligen till kvällen. Om Montelukast Krka tas i samband med mat bör intag ske 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

Allmänna rekommendationer

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

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

Montelukast Krka som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med mild kronisk astma

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

Behandling med Montelukast Krka i förhållande till andra astmabehandlingar

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

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

Pediatrisk population

Ge inte Montelukast Krka 5 mg tuggtabletter till barn yngre än 6 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Krka 5 mg tuggtabletter för barn yngre än 6 år har inte fastställts. 4 mg tuggtabletter finns tillgängliga för barn mellan 2-5 år.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tuggas innan de sväljs.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Montelukast bör inte abrupt ersättas med inhalede eller perorala kortikosteroider.

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

I sällsynta fall kan patienter behandlade med läkemedel mot astma, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska kortikosteroider. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism inte har fastställts, ska läkare 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 rådask att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.

Viktig information om något innehållsämne

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg aspartam per tuggetablett. Aspartam är en källa till fenylalanin. Detta kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tuggetablett, dvs. 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 ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, orala preventivmedel (etinylestradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med ca 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 skall försiktighet iaktas, 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 som representerar läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paklitaxel, 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 co-administrering 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 itraconazol, 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 ej 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 Krka får användas under graviditet endast om 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 Krka får användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast Krka 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 patienter och ungdomar 15 år eller äldre, och
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6-14 år.

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

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12 veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)
Centrala och perifera 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 säkerhetsprofilen.

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	Frekvens*	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion†
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	ökad blödnings-tendens
	Mycket sällsynta	trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi
	Mycket sällsynta	hepatisk eosinofilinfiltration
Psykiska störningar	Mindre vanliga	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inkluderande

		aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor [§])
	Sällsynta	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tics
	Mycket sällsynta	hallucinationer, desorientering, suicidal tankar och beteende (suicidalitet), tvångssymtom, stamning
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall
Hjärtat	Sällsynta	palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	epistaxis
	Mycket sällsynta	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	pulmonell eosinofili
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré [†] , illamående [†] , kräkningar [†]
	Mindre vanliga	muntorrhet, dyspepsi
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda nivåer av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket sällsynta	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	utslag [†]
	Mindre vanliga	blåmärken, urtikaria, pruritus
	Sällsynta	angioödem
	Mycket sällsynta	erythema nodosum, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	enures hos barn
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	feber [†]
	Mindre vanliga	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem
*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). [†] 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. [‡] Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier. [§] Frekvens: Sällsynta		

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

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 för marknadsföring och under kliniska studier med montelukast. Där bland 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 säkerhetsprofilen för montelukast 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: Övriga systemiska medel för obstruktiva luftvägssjukdomar, Leukotrienreceptorantagonist, ATC-kod: R03DC03.

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD_4 vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en β -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 vuxna och barn patienter. 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 FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % förändring från utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min förändring från utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total β -agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % förändring från utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

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

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % förändring från utgångsvärdet; PEF_R på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min förändring från utgångsvärdet) och minskade "vid-behovsmedicinering" med β -agonist (-11,7 % vs +8,2 % förändring från utgångsvärdet).

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

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

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

Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratio var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84).

Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av 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 (FEV_1 +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total β -agonist användning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

Montelukast är över 99 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råtta med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Dessutom var koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen 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 itraconazol, en hämmare av CYP3A4, 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 cytochromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Plasmaclearance för 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 måttlig leverinsufficiens. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde en dosjustering inte vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med grav leverinsufficiens (Child-Pugh score > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, biokemiska förändringar av övergående natur i serum ALAT, glukos, fosfat och triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser > 17 gånger

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Hydroxipropylcellulosa
Aspartam (E951)
Röd järnoxid (E172)
Körsbärsarom (innehåller även glyceryltriacetat (E1518))
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA/Alu/PVC//Alu blister, förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 eller 200 tuggtabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 44034

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-12-03/2013-05-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-20

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se