

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller montelukastnatrium motsvarande 10 mg montelukast.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 84,7 mg laktos (som monohydrat) och mindre än 1 mmol (23 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Beige, rund, bikonvex, filmdragerad tablett slät på båda sidorna.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Sandoz är indicerat för behandling av astma som tilläggsbehandling för patienter med lindrig eller medelsvår persisterande astma som inte tillfredsställande kontrollerades med inhalationskortikosteroider och för vilka kortverkande betaagonister vid behov inte ger tillräcklig klinisk astmakontroll. Hos patienter för vilka Montelukast Sandoz är indicerat för behandling av astma kan Montelukast Sandoz också ge symtomatisk lindring av allergisk säsongbunden snuva.

Montelukast Sandoz är också indicerat som astmaprofylax, om den huvudsakliga astmatiska komponenten utgörs av konstriktion av luftrören orsakad av motion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar över 15 år med astma eller med astma och samtidig allergisk säsongbunden snuva är en tablett på 10 mg om dygnet. Tabletten tas på kvällen.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Montelukast Sandoz på variablerna som mäter kontrollen av astma framträder inom ett dygn. Montelukast Sandoz kan tas med eller utan mat. Patienterna bör rådas att fortsätta använda Montelukast Sandoz även om deras astma är under kontroll samt under perioder av försvårad astma. Montelukast Sandoz bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma verksamma substans, montelukast.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre, och inte heller för patienter med nedsatt njurfunktion eller med lätt till medelsvårt nedsatt leverfunktion. Data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Behandling med Montelukast Sandoz i förhållande till andra astmabehandlingar
Montelukast Sandoz kan tilläggas till patientens rådande astmamedicinering.

Inhalationskortikosteroider

Behandling med Montelukast Sandoz kan användas som tilläggsbehandling för patienter som inte får tillräcklig klinisk astmakontroll av inhalationskortikosteroider och kortverkande betaagonister vid behov. Montelukast Sandoz bör inte plötsligt ersätta inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Ge inte Montelukast Sandoz till barn yngre än 15 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Sandoz 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

For 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 bör instrueras att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaattacker och att ha med sig den vanliga nödvändiga medicineringen för detta ändamål. Om en akut astmaattack inträffar, bör patienterna använda kortverkande inhalationsbetaagonister. Patienterna bör rådfråga sin läkare så fort som möjligt om behovet av kortverkande betaagonister överstiger det vanliga.

Montelukast får inte användas för att ersätta inhalationskortikosteroider eller orala kortikosteroider abrupt.

Det finns inga prövningsdata som skulle demonstrera att dosen av orala kortikosteroider kunde minskas vid samtidig användning av montelukast.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med läkemedel mot astma, inklusive leukotrienreceptorantagonister, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, vilket oftast behandlas med systemisk kortikosteroidterapi. Dessa fall har ibland associerats med en dosminskning eller avslutande av oral kortikosteroidbehandling hos patienter med astma. Även fast ett kausalt samband med leukotrienreceptorantagonister inte har fastställts, ska läkare bör vara uppmärksamma på om deras patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, försvårade lungsymtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati i samband med montelukastbehandling. Patienter som får dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Behandling med montelukast påverkar inte nödvändigheten för patienter med aspirinkänslig astma att undvika användningen av aspirin och andra icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel.

Neuropsykiatriska biverkningar 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 biverkningar uppstår under behandlingen. Patienter och/eller vårdgivare ska rådas att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska biverkningar och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffas.

Montelukast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos och natrium. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad 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 profylax och kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC-värdet för montelukast minskade med cirka 40 % hos patienter som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 bör försiktighet iaktas speciellt hos barn vid samtidig administrering av montelukast och läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 och 2C9 bl.a. fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras via CYP 2C8) visade dock att montelukast inte hämmar CYP 2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (t.ex. 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 itrakonazol, 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 påvisat några tecken på skadliga effekter på graviditet eller embryofetal utveckling.

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder på att inget orsakssamband råder mellan användningen av Montelukast Sandoz och missbildningar (d.v.s. extremitetsdefekter) vilket har rapporterats i sällsynta fall sedan preparatet marknadsförts globalt.

Montelukast Sandoz får 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 Sandoz får 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 dåsigheit och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- filmdragerade tabletter (10 mg) hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma.
- filmdragerade tabletter (10 mg) hos cirka 400 vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med samtidig astma och säsongbunden allergisk snuva.
- tuggtabletter (5 mg) hos cirka 1750 barn (6-14 år) med astma
- tuggtabletter (4 mg) hos 851 barn (2-5 år)
- granulat (4 mg) hos 175 barn (6 månader-2 år)

Montelukast har utvärderats i en klinisk prövning på patienter med intermittent astma enligt nedanstående:

- 4 mg granulat och tuggtabletter hos 1 038 barn i åldern 6 månader till 5 år.

I studier med astmapatienter behandlade med montelukast, har följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterats som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och med en högre incidens än hos patienter behandlade med placebo:

Organsystem	Vuxna 15 år och äldre (två 12- veckorsstudier; n=795)	Barn 6 – 14 år (en 8- veckorsstudie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)	Barn 2–5 år (en 12- veckorsstudie; n=461) (en 48- veckorsstudie n=278)	Barn 6 månader till 2 år (en 6- veckors studie; n=175)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk	-	hyperkinesi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	-		-	astma
Magtarmkanalen	buksmärtor		buksmärtor	diarré
Hud och subkutan vävnad	-	-		hudeksem, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	-	-	törst	-

Biverkningsprofilen förändrades inte under långtidsbehandling av astma i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn i 6–14 års ålder.

Kumulativt behandlades 502 barn i åldern 2–5 år med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader och 534 barn i minst 12 månader. Vid långtidsbehandling förändrades inte säkerhetsprofilen i den här patientgruppen heller.

Säkerhetsprofilen för barn mellan 6 månaders och 2 års ålder förändrades inte vid behandling i upp till 3 månader.

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	Biverkning	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion ^s	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet 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, ofrivilliga muskelrörelser	Sällsynta
	Hallucinationer, desoriontering, suicidala tankar och beteende, stamning, tvångssymtom	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, epileptiska anfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4) Pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ^{ss} , illamående ^{ss} , kräkningar ^{ss}	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymmer (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^{ss}	Vanliga
	Blåmärken, utrikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, Eryhema 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 ^{ss}	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga

*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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

I studier som räckte 22 veckor har montelukast getts till vuxna patienter med astma i doser på upp till 200 mg/dag och i korttidsstudier (cirka en vecka) i doser på upp till 900 mg/dag utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdosering med montelukast har rapporterats sedan preparatet godkänts för försäljning och vid kliniska studier. Bland dessa finns rapporter om vuxna och barn som tagit doser upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna och hos barn. Inga biverkningar förekom i de flesta överdoseringsrapporterna.

Symtom på överdosering

De vanligaste biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och utgörs av buksmärta, dåsighet, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet.

Hantering av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Andra systemiskt administrerade läkemedel för behandling av obstruktiva luftvägssjukdomar, leukotrienreceptorantagonister

ATC-kod: R03D C03

Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga proastmatiska substanser binder sig vid cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 ($CysLT_1$) receptorn finns i människans luftvägar (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och luftvägsmakrofager) och på

andra proinflammatoriska celler (bl.a. eosinofilerna och vissa myeloida stamceller). CysLT har ställts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk snuva. Leukotrienmedierade effekter vid astma utgörs av bronkkonstriktion, slemavsöndring, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk snuva frisläpps CysLT efter allergenexponering i samband med reaktioner i nässlemhinnan under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk snuva. Man har påvisat att intranasal stimulering med CysLT ökar motståndet i de näsans luftvägar och ger symtom på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett medel som verkar efter oralt intag och som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalation av LTD₄ i doser som inte är högre än 5 mg. Bronkdilatation konstaterades inom 2 timmar efter administration genom munnen. Den bronkdilaterande effekten av betaagonister var additiv till den effekt som montelukast åstadkom. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion som förorsakades av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos vuxna patienter och barn jämfört med placebo. I en separat studie minskade montelukast signifikant mängden eosinofiler i luftvägarna (då sputum mättes) och i det perifera blodet, samtidigt som den kliniska kontrollen av astman förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna jämfördes montelukast 10 mg en gång dagligen med placebo och signifikanta förbättringar konstaterades i morgon-FEV₁-värdet (10,4 % vs 2,7 % ändring jämfört med utgångsvärdet), och i toppflödes hastigheten på förmiddagen (peak expiratory flow rate=PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min ändring jämfört med utgångsvärdet) samt en signifikant minskning av den totala användningen av betaagonister (-26,1 % vs -4,6 % ändring jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av astmasymtomen som patienterna själv rapporterade dagtid och nattetid var också signifikant bättre än för placebo.

Studier som gjorts med vuxna patienter visade att montelukast kan öka den kliniska effekten av inhalationskortikosteroider (den procentuella ändringen från utgångsvärdet för inhalationsbeklometason och montelukast vs beklometason, motsvarande FEV₁-värden: 5,43 % vs 1,04 %; användningen av betaagonister: -8,70 % vs 2,84 %). Vid jämförelse med inhalationsbeklometason (200 µg två gånger dagligen givet med spacer) gav montelukast en snabbare initialrespons, trots att beklometason under hela den 12 veckor långa studien gav en genomsnittligt högre behandlingseffekt (procentuell FEV₁-ändring jämfört med utgångsvärdet för montelukast vs beklometason: 7,49 % vs 13,3 %; användning av betaagonist: -28,28 % vs -43,89 %). Jämfört med beklometason var det emellertid en högre procentuell andel av patienterna som behandlades med montelukast som uppnådde liknande kliniskt svar (50 % av patienterna som behandlades med beklometason uppnådde en förbättring på FEV₁-värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma svarsprocent).

En klinisk studie har utförts för att bedöma hur montelukast påverkar symptomatisk behandling av allergisk säsongbunden snuva hos vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma och som samtidigt hade allergisk säsongbunden snuva. I denna studie gavs montelukasttabletter (10 mg) en gång dagligen, och denna medicinering uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av värdet för Daily Rhinitis Symptoms (dagliga snuvssymtom) jämfört med placebo. Daily Rhinitis Symptoms-skalan utgör ett genomsnitt av de dagliga nässymtompoängen (medeltalet för täppt näsa, nässekret, nysning, klåda i näsan) och symtomskalan för symtom nattetid (medelvärdet för nästäppa vid uppvaknande, svårigheter att somna in samt uppvakningar nattetid). Patienters egen och läkares övergripande bedömningen av den allergiska snuvan uppvisade signifikant förbättring jämfört med placebo. Bedömningen av effekten mot astma utgjorde inte det primära provningsmålet i denna studie.

I en 8 veckor lång pediatrik studie, som omfattade patienter i åldern 6–14 år, förbättrade montelukast 5 mg en gång dagligen, jämfört med placebo, signifikant andningsfunktionen (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % förändring jämfört med utgångsvärde; förmiddags PEFr-värdet var 27,9 l/min vs 17,8 l/min förändring jämfört med utgångsvärdet) och minskade användningen av betaagonister vid behov (-11,7 % vs +8,2 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

I en 12 veckor lång studie med vuxna patienter påvisades en signifikant minskning av bronkkonstriktionen som inducerades av motion (exercise-induced bronchoconstriction = EIB). (Detta återspeglades i en maximal reduktion av FEV_1 -värdet på 22,33 % för patienter som fick montelukast vs 32,40 % för dem som fick placebo; tiden till återhämtning till ett värde inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 var 44,22 min vs 60,64 min). Denna effekt var konstant under hela den 12 veckor långa studieperioden. Minskningen i EIB kunde också påvisas i en korttidsstudie hos pediatrika patienter (maximalreduktion i FEV_1 -värdet 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning till ett värde 5 % inom utgångsvärdet för FEV_1 17,76 min vs 27,98 min). Denna effekt demonstrerades i slutet av doseringsintervallet en gång dagligen i båda studierna.

För aspirinkänsliga astmapatienter som samtidigt tog inhalationskortikosteroider och/eller orala kortikosteroider resulterade behandling med montelukast jämfört med placebo i en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV_1 8,55 % vs -1,74 % förändring jämfört med utgångsvärde och en reduktion av den totala användningen av betaagonister -27,78 % vs 2,09 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter oral administrering. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och C_{max} påverkas inte av en standardmåltid. Säkerhet och effekt påvisades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg:s tabletten gavs oberoende av tidpunkt för födointag.

Då det gäller tuggtabletten på 5 mg, uppnås C_{max} inom 2 timmar efter administration till vuxna fastande personer. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är 73 % och värdet sjunker till 63 % vid standardmåltider.

Distribution

Montelukast är i hög grad, > 99 %, bundet till proteiner i plasmat. Distributionsvolymen för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal passage över blod-hjärnbarriären. Vidare var koncentrationen av radioaktivt märkt material minimal i alla andra vävnader 24 timmar efter administrering

Biotransformering

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser kunde plasmakoncentrationer för montelukastmetaboliterna inte uppmätas 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 cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Clearance från plasmat av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en oral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i feces samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av oral 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 lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte gjorts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan, torde någon dosjustering inte behövas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data om montelukast hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i ALAT, glukos, fosfat och triglycerider i serum. Toxiska symtom hos djuren sågs som ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa uppstod vid doser som gav > 17 gånger den systemiska exponering som erhålls vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade montelukast inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen mer än 24-faldigt. I fertilitetsstudien på honråttor noterades en liten minskning i ungarnas kroppsvikt vid dosen 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen). I studier på kaniner sågs, jämfört med djur i kontrollgruppen, en ökad incidens av ofullständig benbildning vid systemisk exponering > 24 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga missbildningar sågs hos råttor. Man har påvisat att montelukast passerar placentabariären och utsöndras i bröstmjolk hos djur.

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

Montelukast har inte visat sig vara fototoxiskt för mus vid exponering för UVA, UVB eller synligt ljusspektra i doser på upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger på basis av systemisk exponering).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Laktosmonohydrat

Hydroxipropylcellulosa, typ EF

Cellulosa, mikrokristallinsk

Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat

Överdrag

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Talk
Järnoxid, gul (E172)
Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i OPA/Al/PVC/Al blister som är insatta i kartonger

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 filmdragerade tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27712

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-02-19

Datum för förnyat godkännande: 2013-04-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-31