

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Montelukast Sandoz 5 mg tuggtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller montelukastnatrium motsvarande 5 mg montelukast.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tuggtablett innehåller 1,2 mg aspartam (E 951), sackaros 0,9 mg (del av körsbärsromen) och upp till 0,002 mg azofärgämne allurarött (E129) (del av körsbärsaromen).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggtablett

Rosa till svagt spräcklig rosa, runda tabletter märkta "5" på den ena sidan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Sandoz är indikerat för behandlingen av astma som tilläggsbehandling för patienter med lindrig eller medelsvår astma som inte helt kontrolleras med inhalationskortikosteroid och för vilka kortverkande betaagonister som tas vid behov ger ofullständig astmakontroll.

Montelukast Sandoz kan också vara ett behandlingsalternativ till inhalationskortikosteroider i låg dos för patienter med lindrig, ihållande astma och inte nyligen haft allvarliga astmaanfall som krävt behandling med kortikosteroid genom munnen och vilka visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Montelukast Sandoz är också indikerat för att förebygga astma hos patienter där den huvudsakliga sjukdomskomponenten är ansträngningsutlöst sammandragning av luftrören.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6–14 år är en 5 mg tuggtablett dagligen till kvällen. Om Montelukast Sandoz tas i samband med måltid ska detta ske antingen 1 timme före eller 2 timmar efter intag av mat. Ingen dosjustering behövs i denna åldersgrupp.

Allmänna rekommendationer:

Den terapeutiska effekten av Montelukast Sandoz på parametrarna för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna ska instrueras att fortsätta använda Montelukast Sandoz såväl då deras astma är under kontroll som då astman är svårare.

Ingen dosjustering behövs för patienter med njursvikt eller med lindrig eller medelsvår leversvikt. Uppgifter om patienter med svår leversvikt saknas. Doseringen är den samma för kvinnliga och manliga patienter.

Montelukast Sandoz utgör ett behandlingsalternativ till behandling med inhalationskortikosteroider i låg dos bland patienter med lindrig, ihållande astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi för behandling av patienter med medelsvår, ihållande astma. Användningen av Montelukast Sandoz som ett behandlingsalternativ till inhalationskortikosteroid i låg dos för barn med lindrig, ihållande astma ska övervägas endast om patienterna nyligen haft allvarliga astmaanfall som krävt behandling med kortikosteroid oralt och vilka visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.1). Lindrig, ihållande astma definieras som astmasymtom som förekommer oftare än en gång i veckan men mera sällan än en gång dagligen, med nattsymtom oftare än två gånger per månad men mera sällan än en gång per vecka med normal lungfunktion mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnås under uppföljningstiden (vanligen inom en månad), ska man bedöma om det finns behov för ytterligare läkemedel eller annan antiinflammatorisk behandling enligt avtrappningssystemet för behandling av astma. Patienterna ska bedömas regelbundet med tanke på deras astmakontroll.

Behandling med Montelukast Sandoz i förhållande till andra astmabehandlingar:

När behandling med Montelukast Sandoz används som tilläggsbehandling till inhalationskortikosteroider bör Montelukast Sandoz inte abrupt ersätta behandlingen med inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Ge inte Montelukast Sandoz till barn under 6 års ålder. Säkerhet och effekt av Montelukast Sandoz hos barn yngre än 6 år har inte fastställts.

Tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna och ungdomar i åldern 15 år och äldre.

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn i åldern 2 till 5 år.

Granulat om 4 mg finns tillgängligt för barn i åldern 6 månader till 5 års ålder.

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 bör instrueras att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaattacker och att ha med sig den vanliga nödvändiga medicineringsen 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 Sandoz bör inte abrupt ersätta inhalationskortikosteroider eller orala kortikosteroider.

Det finns inga data från läkemedelsstudier 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 montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, en sjukdom som ofta behandlas med systemisk kortikosteroidbehandling. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller avslutande av oral kortikosteroidbehandling hos patienter med astma. Trots att ett kausalt samband med leukotrienreceptorantagonister inte har fastställts, ska läkare 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.

Patienter med acetylsalicylsyra-utlöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller andra icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) 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 rådas att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.

Montelukast Sandoz tuggetabletter innehåller aspartam, azofärgämnet allurarött (E129), natrium och sackaros.

Detta läkemedel innehåller 1,2 mg aspartam per tuggetablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt om du har fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Detta läkemedel innehåller azofärgämnet allurarött (E129). Detta kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tuggetablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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 (etinylestradiol/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 samtidig 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). Samtidig 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 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 och missbildningar (d.v.s. extremitetsdefekter) vilket har rapporterats i sällsynta fall sedan preparatet marknadsförts globalt.

Montelukast 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 också hos människa.

Montelukast får användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast har ingen eller försumbar effekt på patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Dock har dåsigthet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i följande kliniska studier enligt nedanstående:

- filmdragerade tabletter (10 mg) hos cirka 4000 vuxna och unga patienter (15 år och äldre)
- filmdragerade tabletter (10 mg) hos cirka 400 vuxna och unga patienter (15 år och äldre) med årstidsbunden allergisk rinit och astma
- tuggetabletter (5 mg) hos cirka 1750 barn (6–14 år)
- tuggetabletter (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 tuggetabletter hos 1 038 barn i åldern 6 månader till 5 år.

I studier med patienter 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:

Organ	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)	Barn 2 till 5 år gamla (en 12-veckors studie; n=461) (en 48-veckors studie, n=278)	Barn 6 månader till 2 år gamla (en 6-veckors studie; n=175)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Huvudvärk		Hyperkinesi
Luftvägarna, bröstorg och mediastinum				Astma
Magtarmkanalen	Buksmärtor		Buksmärtor	Diarré
Hud och subkutan vävnad				Eksematös dermatit, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Törst	

Säkerhetsprofilen förändrades inte under långtidsbehandling 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 mellan 2 och 5 års ålder med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader eller längre och 534 barn i 12 månader eller längre. Vid långtidsbehandling ändrades inte heller säkerhetsprofilen i den här patientgruppen.

Säkerhetsprofilen för barn i åldern 6 månader till 2 år ändrades inte vid behandling i upp till 3 månader.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet listas efter organsystem och biverkningsterm 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	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, ticks	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och suicidalt beteende, stamning, tvångssyndrom	Mycket sällsynta

Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, epileptiskt anfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4), pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ^{§§} , illamående ^{§§} , kräkningar ^{§§}	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 ^{§§}	Vanliga
	Blåmärken, utrikaria, 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 ^{§§}	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga

*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt den incidens som rapporterats i databasen för 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 kronisk 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 gällande behandling av överdosering av 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 pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrien-receptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Farmakodynamiska effekter

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 LTD_4 i doser som inte är högre än 5 mg. Bronkdilatation konstaterades inom 2 timmar efter administration oralt. 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 behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum).

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna jämfördes montelukast 10 mg en gång dagligen med placebo och signifikanta förbättringar konstaterades i morgon- FEV_{10} -värdet (10,4 % vs 2,7 % förändring jämfört med utgångsvärdet), och i toppflödes hastigheten på förmiddagen (peak expiratory flow rate=PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min förändring jämfört med utgångsvärdet) samt en signifikant minskning av den totala användningen av betaagonister (-26,1 % vs -4,6 % förändring 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 FEV_{10} -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 FEV_{10} -ändring jämfört med utgångsvärdet för montelukast vs beklometason: 7,49 % vs 13,3 %; användning av beta-agonist: -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 FEV_{10} -värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma svarsprocent).

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-månadersstudie jämfördes effekten av montelukast med flutikason givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6–14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), d.v.s. 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 för att inte vara kliniskt underlägsen. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden:

- FEV_1 ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i FEV_1 var -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var 0,6 % i montelukastgruppen och 2,7 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var signifikant; -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7).
- Procentandelen dagar med beta-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 beta-agonistanvändning var signifikant; 2,7 (95 % KI: 0,9; 4,5).
- Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratio var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84).
- Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

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

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 tabletten på 10 mg gavs oberoende av tidpunkt för födointag.

Då det gäller tuggtabletten på 5 mg, uppnås $C_{\max}$ inom 2 timmar efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. 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 blodhjärnbarriären. Vidare var koncentrationen av radioaktivt märkt material minimal i alla andra vävnader 24 timmar efter administrering.'

Metabolism

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 CYP 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det har visats att itraconazol, 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 med humana levermikrosomer hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

Plasmaclearance för 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.

Andra särskilda patientgrupper

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Studier med patienter med nedsatt njurfunktion har inte gjorts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan, torde ingen dosjustering 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 för 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 var 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. Inga missbildningar sågs hos råttor. Man har påvisat att montelukast passerar placentabarriären 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

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Hydroxipropylcellulosa (E 463)

Järnoxid, röd (E 172)

Kroskarmellosnatrium

Arom (Körsbärsarom AP0551, Cherry Durarome TD0990B [innehåller azofärgämnet allurarött, E129])

Aspartam (E 951)

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackad i OPA/ALU/PVC/ALU-blister

Förpackad i OPA/ALU/PE/ALU-blister

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 tugtabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

41643

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-07-16
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-12-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-05-31