

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Singulair 4 mg granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse med granulat innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat.

Vitt, grovt, friflytande, homogent och fast granulat utan främmande partiklar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Singulair är indicerat vid astma som tilläggsbehandling hos barn i åldern 6 månader till 5 år 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.

Singulair kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn 2 till 5 år gamla med lindrig 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).

Singulair är också indicerat som profylax vid astma från 2 års ålder där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Singulair 4 mg granulat ska ges till barn under överinseende av en vuxen. Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6 månader till 5 år är en dospåse 4 mg granulat dagligen till kvällen. Ingen dosjustering inom åldersgruppen är nödvändig. Data från kliniska prövningar med avseende på effekt hos barn i åldern 6 månader till 2 år med kronisk astma är begränsad. Patienter ska utvärderas med avseende på behandlingssvar efter 2 till 4 veckor med montelukast. Behandlingen ska avslutas om man inte ser någon effekt. Singulair 4 mg granulat rekommenderas inte till barn som är yngre än 6 månader.

Administrering av Singulair granulat

Singulair granulat kan ges antingen direkt i munnen eller blandat med en sked kall eller rumstempererad lättuggad mat (t ex äppelmos, glass, morötter eller ris). Dospåsen bör inte öppnas förrän den skall användas. Efter att dospåsen öppnats skall hela dosen av Singulair granulat ges direkt (inom 15 minuter). Om Singulair granulat blandats med mat får blandningen inte sparas för framtida användning. Singulair granulat skall inte lösas i vätska innan det ges. Vätska får dock ges efter administrering. Singulair granulat kan ges utan hänsyn till intag av mat.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Singulair på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådats att fortsätta ta Singulair 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-måttlig grad av nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Singulair som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma.

Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn i 2 till 5 års ålder med lindrig kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.1). 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 lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåts 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.

Singulair som profylaktisk behandling av astma hos barn i åldern 2 till 5 år där den huvudsakliga komponenten är ansträngningsutlöst bronkkonstriktion

Hos barn i åldern 2 till 5 år kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara den huvudsakliga manifestationen av kronisk astma som kräver behandling med inhalationssteroider. Patienter ska utvärderas efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Om tillfredsställande effekt inte har uppnåts ska tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.

Behandling med Singulair i förhållande till andra astmabehandlingar

När Singulair används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider, ska Singulair inte plötsligt ersätta behandling med inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

Filmdragerade tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna och ungdomar från 15 år och äldre.

Pediatrisk population

Ge inte Singulair 4 mg granulat till barn yngre än 6 månader. Säkerhet och effekt för Singulair 4 mg granulat för barn yngre än 6 månader har inte fastställts.

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

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga som en alternativ administreringsform till barn i 2-5 års ålder.

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

Diagnosen kronisk astma hos mycket små barn (6 månader till 2 år) ska ställas av barnläkare eller lungläkare.

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 beta-agonister.

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 rådas att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, 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 (etinylöstradiol/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 CYP 2C8 *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 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 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.

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

Amning

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

Singulair ska användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar på patienter med kronisk astma enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar, 15 år eller äldre.
- 5 mg tuggetabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6-14 år.
- 4 mg tuggetabletter hos 851 barn i åldern 2-5 år, och
- 4 mg granulat hos 175 barn i åldern 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-5 år.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande ($\geq 1/100$ till $<1/10$) 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)	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

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)	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)
Andningsvägar bröstkorg och mediastinum				Astma
Magtarmkanalen	Buksmärtor		Buksmärtor	Diarré
Hud och subkutan vävnad				Hudeksem, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsst ället			Törst	

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. Kumulativt behandlades 502 barn mellan 2-5 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 mellan 6 månaders och 2 års ålder ändrades inte vid behandling upp till 3 månader.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet listas efter organsystem och 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 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 ^s)	Mindre vanliga
	Uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
	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, 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 [‡]	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 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_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.

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 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). Hos vuxna och barn i åldern 2-14 år minskade montelukast, jämfört med placebo, eosinofiler 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% 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 FEV₁: 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 FEV₁: 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 FEV₁ på ca 11% eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42% av patienterna behandlade med montelukast erhöles samma svar).

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).

I en 12-månaders studie 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), 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 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; oddsratior 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).

I en 12-veckors placebokontrollerad studie på barn mellan 2 och 5 år, förbättrade montelukast 4 mg en gång dagligen kontrollparametrarna för astma jämfört med placebo, oberoende av samtidig kontrollbehandling (inhalerade/nebuliserade kortikosteroider eller inhalerad/nebuliserad natriumkromoglikat). 60% av patienterna använde inte någon annan kontrollterapi. Montelukast förbättrade dagsymtom (inkluderande hosta, heshet/rosslingar, andningssvårighet och aktivitetshämning) samt nattsymtom jämfört med placebo. Montelukast minskade även vid behovsmedicinering med beta-agonister och akut steroidbehandling för försämrast astma jämfört med placebo. Patienter behandlade med montelukast hade flera dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhöles efter första dosen.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie på 2-5 år gamla barn med lindrig astma med episoder av försämring (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant ($p < 0,001$) antalet exacerbationsepisoder per år jämfört med placebo (1,60 respektive 2,34 episoder). [Exacerbationsepisod definierad som ≥ 3 på varandra följande dagar med symtom under dagen som krävde β -agonist eller steroidbehandling (given peroralt eller som inhalation) eller sjukhusvistelse pga astma]. Minskningen av antalet exacerbationsepisoder per år var 31,9% (95% KI: 16,9, 44,1).

I en placebokontrollerad studie på barn, i åldern 6 månader till 5 år, som hade intermittant astma men som inte hade kronisk astma, administrerades behandling med montelukast under en 12-månaders period, antingen som dosering 4 mg en gång dagligen eller som en serie av 12-dagars kurer som var och en påbörjades när en episod med intermittenta symtom började. Ingen signifikant skillnad observerades mellan patienter behandlade med montelukast 4 mg eller placebo i antalet astmaepisoder som kulminerade i en astmaattack, definierad som en astmaepisod som kräver utnyttjande av sjukvårdsresurser såsom akuta besök hos läkare, på akutmottagning eller sjukhus; eller behandling med oral, intravenös eller intramuskulär kortikosteroid.

Effekt av montelukast hos barn i åldern 6 månader till 2 år baseras på extrapolering av den påvisade effekten hos barn från 2 år och äldre med astma samt liknande farmakokinetiska data, såväl som på antagandet att sjukdomsförloppet, patofysiologin och läkemedlets effekt huvudsakligen liknar varandra i dessa populationer.

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 6-14 år (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.

Efter administrering av en 4 mg tuggtablett till fastande barn mellan 2 och 5 år nåddes C_{max} efter 2 timmar. Medelvärdet för C_{max} är 66% högre medan medelvärdet för C_{min} är lägre än hos vuxna som får 10 mg tabletten.

Formuleringen 4 mg granulat är bioekvivalent med 4 mg tuggtablett vid administrering till fastande vuxna. Hos barn mellan 6 månader och 2 års ålder uppnås C_{max} 2 timmar efter administrering av 4 mg granulatet. C_{max} är nästan 2 gånger högre än hos vuxna som fått en 10 mg tablett. Samtidig administrering av granulatformuleringen med äppelmos eller en standardmåltid med högt fetthinnehåll hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för montelukast baserat på AUC (1225,7 respektive 1223,1 ng·h/ml för administrering med respektive utan äppelmos samt 1191,8 respektive 1148,5 ng·h/ml med eller utan en standardmåltid med högt fetthinnehåll).

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 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 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 mild 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 allvarligt nedsatt leverfunktion. (Child-Pugh score > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), sågs en 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, S-fosfat 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 honråttor 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 kontrolldjur, 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 bröstmjölk 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 råttor), 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 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 mutagen i *in vitro* och *in vivo* tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)
Hydroxipropylcellulosa (E 463)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackad i dospåsar av polyeten/aluminium/polyester i kartonger om 7, 20, 28 och 30 dospåsar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

18853

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 april 2003
Datum för den senaste förnyelsen: 25 augusti 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

20023-06-19