

## Montelukast Actavis

M R F

### Teva

Tuggtablett 5 mg

(Tillhandahålls för närvarande ej) (Rosa, marmorerade, runda, bikonvexa tabletter märkta med M5 på ena sidan.)

Leukotrienreceptorantagonist

### Aktiv substans:

Montelukast

### ATC-kod:

R03DC03

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 2015-10-29.*

### Indikationer

Montelukast Actavis är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos patienter i åldern 6 till 14 år med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka behovsmedicinering med kortverkande beta-agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast Actavis kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn i åldern 6 till 14 år 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 Dosering).

Montelukast Actavis är också indicerat som profylax vid astma från 6 till 14 års ålder där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

## Kontraindikationer

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

## Dosering

### *Administreringsätt*

För peroral användning. Tabletten ska tuggas.

Dosen för barn i åldern 6-14 år är en 5 mg tuggtablett dagligen till kvällen. Montelukast Actavis bör intas 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

### *Allmänna rekommendationer*

Den terapeutiska effekten av Montelukast Actavis på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådask att fortsätta ta Montelukast Actavis 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.

### *Montelukast Actavis 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 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 Indikation). 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 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 Actavis i förhållande till andra astmabehandlingar:*

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

För andra åldersgrupper finns andra styrkor och läkemedelsberedningar av montelukast tillgängliga.

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

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn i åldern 6 till 14 år.

Granulat om 4 mg finns tillgängliga för barn i åldern 6 månader-5 år.

## Varningar och försiktighet

Diagnosen på kronisk astma hos mycket små barn (6 månader - 2 år) skall fastställas av en 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.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalerade eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

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. I vissa tillfällen har dessa fall satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Fastän ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonister 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.

Montelukast Actavis innehåller aspartam vilket är en källa till fenylalanin som kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

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

## Interaktioner

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP3A4, 2C8 och 2C9 ska försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP3A4, 2C8 och 2C9 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

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, p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

*In-vitro*-studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för 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 itrakonazol, en potent hämmare av CYP 3A4, gav ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

## Graviditet

Kategori B:1.

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

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder inte på ett orsakssamband mellan montelukast och missbildningar (dvs. defekter av extremiteter) som har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsföring i hela världen.

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

## Amning

Grupp IVa.

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det är ej känt om montelukast utsöndras i bröstmjolk hos människa.

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

## Trafik

Montelukast förväntas inte påverka patientens förmåga att köra bil eller handha maskiner. I mycket sällsynta fall har dock dåsighet och yrsel rapporterats.

## Biverkningar

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

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna patienter 15 år eller äldre.
- 5 mg tugtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6 - 14 år.
- 4 mg tugtabletter hos 851 barn i åldern 2 - 5 år.
- 4 mg granulat hos 175 barn i åldern 6 månader-2 år.

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

- 4 mg granulat och tugtabletter hos 1038 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:

Organsystemklass	Vuxna patienter 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
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				astma
Magtarmkanalen	buksmärtor		buksmärtor	diarré
Hud och subkutan vävnad				eksematisk dermatit, utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			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 och 5 års ålder med montelukast i minst 3 månader, 338 i 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.

Biverkningar rapporterade efter godkännandet

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens*
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion†	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	ökad blödningstendens	Sällsynta
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi	Mindre vanliga
	hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inkluderande aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor**)	Mindre vanliga
	Uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga	Sällsynta
	hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteenden	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga

Hjärtat	palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt Varningar och försiktighet)	Mycket sällsynta
Magtarmkanal	diarré†, illamående‡, kräkningar‡	Vanliga
	muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjda serumtransaminaser (ALAT och ASAT)	Vanliga
	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	feber‡	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
<p>*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>), Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p>**Frekvens: Sällsynta</p> <p>†Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>‡Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p>		

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, SE-751 03 Uppsala. Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

### Överdoser

Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling vid överdos med montelukast. 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 observationer och laboriefynd överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos. De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

### Farmakodynamik

Cysteinylleukotrienerna (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till

cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT<sub>1</sub>-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalerad LTD<sub>4</sub> vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförelse. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhöles med montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigenprovokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo antalet eosinofiler i perifert blod hos patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant antalet eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum). Hos patienter (vuxna och barn mellan 2 och 14 år), minskade montelukast, jämfört med placebo, antalet eosinofiler i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg en gång dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av FEV<sub>1</sub> på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total beta-agonistanvändning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med 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 inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhalerad beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs 1,04 %; beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 µg 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 FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs 13,3 %; beta-agonist användning: 28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöil emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöil en förbättring av FEV<sub>1</sub> på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöil 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 (FEV<sub>1</sub> 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 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 astma-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 (minsta kvadratmetoden) för ökning i procentandelen astma-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:

FEV<sub>1</sub> 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 (minsta kvadratmetoden) för ökning i FEV<sub>1</sub> var 0,02 l (95 % KI: 0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV<sub>1</sub> var 0,6 % i montelukastgruppen och 2,7 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV<sub>1</sub> var 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 (minsta kvadratmetoden) 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 (minsta kvadratmetoden) 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<sub>1</sub> 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV<sub>1</sub> 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 mellan 6 och 14 år (maximal sänkning av FEV<sub>1</sub> 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV<sub>1</sub> 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 inhalerad och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV<sub>1</sub> +8,55 % vs 1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonistanvändning 27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

## Farmakokinetik

*Absorption:* Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförsel. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C<sub>max</sub>) 3 timmar (T<sub>max</sub>) efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den perorala biotillgängligheten och C<sub>max</sub> påverkas ej 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<sub>max</sub> 2 timmar efter tillförsel till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskar till 63 % av en standardmåltid.

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



**Biotransformation:** Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

**In vitro**-studier, där mikrosomer från humana leverceller använts, tyder på att cytokrom P4503A4, 2A6 och 2C9 är involverade i metabolismen av montelukast. Baserat på ytterligare in vitro-resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokrom P4503A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till den terapeutiska effekten av montelukast är minimal.

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

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

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

## **Prekliniska uppgifter**

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 som genererade > 17 gånger systemisk exponering 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 bröstmjolk 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/m<sup>2</sup> hos mus respektive 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).

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

## **Innehåll**

Varje Montelukast Actavis 5 mg tuggtablett innehåller montelukastnatrium som är ekvivalent med 5 mg montelukast.

*Hjälpämnen med känd effekt:*

Varje Montelukast Actavis 5 mg tuggtablett innehåller 4,5 mg laktosmonohydrat och 1,5mg aspartam.

mikrokristallin cellulosa

hydroxietylcellulosa

kroskarmellosnatrium

mannitol

aspartam (E951)

magnesiumstearat

*Pigmentblandning PB-24880:*

laktosmonohydrat

röd järnoxid (E172)

*silarem körsbärssmakämne:*

naturidentiska smakämnen

smakberedningar

naturliga smakämnen

maltodextrin (potatis)

gummi arabicum (akacia) (E414)

triacetin (E1518)

etylmaltol

maltol

alfa-tokoferol (E307)

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för montelukast är framtagen av företaget MSD för Singulair-AR®, Singulair®*

Miljörisk: Användning av montelukast har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Montelukast är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Montelukast har hög potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

### **Environmental Risk Classification**

#### **Predicted Environmental Concentration (PEC)**

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$PEC = 0.018 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 118 kg (total sold amount API in Sweden year 2015, data from IMS Health).

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

### **Predicted No Effect Concentration (PNEC)**

#### **Ecotoxicological studies\***

Due to the low solubility, tests were conducted using solvent and solvent control.

*Green Algae (Selenastrum capricornutum)* (OECD 201) (Ref. II):

EC<sub>50</sub> 72 h (yield & growth rate) > 100000 µg/L

NOEC = 100000 µg/L

Non-toxic up to limit of solubility (<0.1 mg/L)

*Crustacean, water flea (Daphnia magna)*:

Acute toxicity

EC<sub>50</sub> 48 h (mortality) > 70 µg/L (OECD 202) (Ref. III)

Non-toxic up to limit of solubility (<0.1 mg/L)

*Crustacean, mysid (Americamysis bahia)*:

Chronic toxicity

NOEC 14 days (fecundity) = 19 µg/L (US EPA 850.1035) (Ref. IV)

*Fish, fathead minnow (Pimephales promelas)*:

Acute toxicity

LC<sub>50</sub> 96 h (mortality) > 80 µg/L (OECD 203) (Ref.V)

Non-toxic up to limit of solubility (<0.1 mg/L)

Chronic toxicity

NOEC 32 days (percent live normal fry, total length and dry weight) = 73 µg/L (OECD 210) (Ref. VI)

*Fish, rainbow trout (Oncorhynchus mykiss)*:

Acute toxicity

LC<sub>50</sub> 96 h (mortality) = 4500 µg/L (US FDA 4.11) (Ref. VII)

Non-toxic up to limit of solubility (<0.1 mg/L)

*Fish, sheepshead minnow (Cyprinodon variegatus)*:

Chronic toxicity

NOEC 7 days (mortality, growth) > 80 µg/L (US EPA 850.1075) (Ref.VIII)

PNEC = 1.9 µg/L (19 µg/L / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for the crustacean (mysid) with the fecundity endpoint and an assessment factor (AF) of 10)

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC =  $.018/1.9 = 0.009$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq .1$  which justifies the phrase "Use of montelukast has been considered to result in insignificant environmental risk."

#### **Degradation\***

## **Biotic degradation**

### *Ready degradability:*

Test results -8 % degradation in 28 days based on CO<sub>2</sub> evolution (i.e., no biodegradation)

(OECD 301B). (Ref. IX)

### *Biodegradation Simulation Screening*

Test results 84% and >95% degradation in 11 days in wastewater effluent, and river sediment samples, respectively measured as loss of parent. Degradation products were identified via HPLC as more polar than the parent. No definitive identification was made. (US FDA 3.11) (Ref. X)

## **Abiotic degradation**

### *Hydrolysis:*

Test results 86 % degradation in 21 hours (US FDA 3.09). (Ref. XI)

### *Photolysis:*

Test results >85% degradation in 15 min; compound not detected by 75 min (US FDA 3.10). (Ref. XII)

### *Justification of chosen degradation phrase:*

Montelukast does not pass the ready biodegradation test but is degradable via hydrolysis, photolysis and in acclimated biological systems and river sediments. However, given that no toxicity data is available for metabolites, the phrase "Montelukast is potentially persistent" is thus chosen.

## **Bioaccumulation**

### *Partitioning coefficient:*

Log D<sub>ow</sub> > 4.3 at pH 7 (OECD 107). (Ref.XIII)

### *Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since log D<sub>ow</sub> > 4 at pH 7, the substance has high potential for bioaccumulation

## **References**

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_en.htm](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm)
- II. Toxikon Corporation, 2003. "SINGULAIR: Acute Toxicity to the Freshwater Green Alga, Selenastrum capricornutum, Under Static Test Conditions," Study No., 03J0011c, TOX, Jupiter, FL, USA, 26 August 2003
- III. Toxikon Corporation, 2003. "SINGULAIR: Acute Toxicity to the Water Flea, Daphnia magna, Under Static Test Conditions," Study No., 03J0011a, TOX, Jupiter, FL, USA, 01 December 2003.
- IV. Toxikon Corporation, 2003. "SINGULAIR: Subchronic Toxicity to the Mysid Shrimp, Mysidopsis bahia, Under Static Renewal Test Conditions ," Study No., 02J0038c, TOX, Jupiter, FL, USA, 28 May 2003.
- V. Toxikon Corporation, 2003. "SINGULAIR: Acute Toxicity to Fathead Minnow, Pimephales promelas, Under Flow-Through Test Conditions," Study No., 03J0013, TOX, Jupiter, FL, USA, 10 November 2003.
- VI. Smithers Viscient, 2011. " Montelukast - Early-Life Stage Toxicity Test with Fathead Minnow (Pimephales promelas) Following OECD Guideline #210," Study No., 359.6380, SV, Wareham, MA, USA, 10 June 2011.
- VII. Toxikon Corporation, 1996. "Montelukast sodium (MK0476): Acute toxicity to rainbow trout: Oncorhynchus mykiss, under static test conditions"; Toxikon Environmental Sciences, Jupiter, FL, USA; 30 January 1996.
- VIII. Toxikon Corporation, 2003. "SINGULAIR: Subchronic Toxicity to the Sheepshead Minnow, Cyprinodon variegatus, Under Static Renewal Test Conditions," Study No., 02J0038b, TOX, Jupiter, FL, USA, 28 May 2003.

- IX. Smithers Viscient, 2011. "Montelukast - Determination of the Biodegradability of a Test Substance Based on OECD Method 301B (CO2 Evolution Test)," Study No., 359.6382, SSL, Wareham, MA, USA, 04 February 2011.
- X. Toxikon Corporation, 1996. "Montelukast sodium (MK0476): Biodegradation inoculum source screening", Toxikon Environmental Sciences, 22 April 1996.
- XI. Toxikon Corporation, 1996. "Montelukast Sodium (MK0746): Determination of the Rate of Hydrolysis as a Function of pH at 25oC," Study No., J9503010g, TOX, Jupiter, FL, USA, 05 June 1996.
- XII. Toxikon Corporation, 1995. "Montelukast sodium (MK0476): Determination of aqueous photolysis"; Toxikon Environmental Sciences, Jupiter, FL, USA, 20 October 1995.
- XIII. Smithers Viscient, 2011. "Montelukast - Determining the Partition Coefficient (n-Octanol/Water) by the Flask-Shaking Method Following OECD Guideline 107," Study No., 359.6381, SSL, Wareham, MA, USA, 18 April 2011.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

3 år.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaras vid högst 30°C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Tuggtablett 5 mg Rosa, marmorerade, runda, bikonvexa tabletter märkta med M5 på ena sidan.  
100 tablett(er) blister, tillhandahålls för närvarande ej*