

2. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Montelukast ”Paranova”, granulat (Paranova)**

**0. D.SP.NR.**

 24915

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Montelukast ”Paranova”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev granulat indeholder montelukastnatrium svarende til 4 mg montelukast.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Granulat (Paranova)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Montelukast granulat er indiceret til behandling astma som tillæg hos patienter i alderen 6 måneder til 5 år med mild til moderat, vedvarende astma, hvor der ikke er opnået tilstrækkelig astmakontrol ved behandling med inhalationskortikosteroider, og hvor der ikke er opnået klinisk kontrol af astmaen ved behandling med korttidsvirkende β-agonister p.n. ("efter behov").

Montelukast granulat kan også anvendes som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroider hos patienter i aldersgruppen 2-5 år med mild vedvarende astma, og som ikke for nylig har haft alvorlige astmaanfald i anamnesen, hvor brug af oral kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.2).

Montelukast granulat er også indiceret til forebyggelse af astma hos patienter i alderen 2 år og ældre, hvor den dominerende årsag er anstrengelsesudløst bronkokonstriktion.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dette lægemiddel bør gives til et barn under opsyn af en voksen person.

Den anbefalede dosis til børn i alderen 6 måneder til 5 år er et brev à 4 mg granulat dagligt om aftenen. Justering af dosis er ikke nødvendigt i denne aldersgruppe. Der findes kun begrænsede sikkerhedsdata fra kliniske studier med børn i alderen 6 måneder til 2 år med vedvarende astma. Patienten bør evalueres efter 2 til 4 uger for at vurdere responsen på montelukast-behandlingen. Behandlingen bør seponeres, hvis virkningen udebliver. Montelukast ”Paranova” 4 mg granulat anbefales ikke til børn under 6 måneder.

*Generelle retningslinjer*

Den terapeutiske effekt af montelukast på astmakontrollerende parametre indtræder i løbet af en dag. Patienterne bør tilrådes at fortsætte med at tage Montelukast ”Paranova” granulat, selv når deres astma er under kontrol samt i perioder med forværring af astmaen.

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens eller mildt til moderat nedsat leverfunktion. Der er ingen data vedrørende patienter med svært nedsat leverfunktion. Dosis er den samme for begge køn.

*Montelukast ”Paranova” granulat som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til mild vedvarende astma*

Montelukast frarådes som monoterapi til patienter med moderat vedvarende astma. Brug af montelukast som alternativ behandlingsmulighed til lavdosis inhalationskortikosteroid til børn i alderen 2 til 5 år med mild vedvarende astma bør kun tages i betragtning til patienter, som ikke for nylig har haft alvorlige astmaanfald i anamnesen, hvor oral anvendelse af kortikosteroid var påkrævet, og som har vist, at de ikke er i stand til at anvende inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.1). Mild vedvarende astma defineres som astmasymptomer mere end en gang om ugen men mindre end en gang om dagen, natlige symptomer mere end to gange om måneden men mindre end en gang om ugen, normal lungefunktion mellem episoderne. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende kontrol af astma ved opfølgningsbesøg (sædvanligvis inden for en måned), bør behovet for supplerende og anden antiinflammatorisk behandling, baseret på trinvis astmabehandling, evalueres. Patienter bør evalueres periodisk med henblik på deres astmakontrol.

*Montelukast ”Paranova” granulat som astmaprofylakse til patienter i alderen 2-5 år, hvor anstrengelsesudløst bronkial konstriktion er den overvejende faktor*

Hos 2 til 5-årige patienter kan anstrengelsesudløst bronkial konstriktion være den overvejende manifestation ved vedvarende astma hvor behandling med inhalationssteroider er påkrævet. Patienterne bør vurderes efter 2-4 ugers behandling med montelukast. Hvis der ikke er opnået tilfredsstillende respons, bør det overvejes at give en tillægsbehandling eller en anden behandling.

*Behandling med Montelukast ”Paranova” granulat i relation til anden astmabehandling*

Når behandling med Montelukast ”Paranova” granulat anvendes som tillæg til inhalationskortikosteroider, bør Montelukast ”Paranova” granulat ikke brat substituere inhalationskortikosteroider (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population*

Giv ikke Montelukast ”Paranova” til børn under 6 måneder. Sikkerhed og virkning af Montelukast ”Paranova” granulat hos børn under 6 måneder er ikke klarlagt.

Administration

Oral anvendelse.

Montelukast ”Paranova” kan gives enten direkte gennem munden, eller blandes med en skefuld kold eller tempereret blødt fødemiddel (fx æblemos, is, gulerodsmos eller ris). Brevet bør ikke åbnes, før det skal bruges. Efter åbning af brevet skal hele Montelukast ”Paranova”-dosen administreres med det samme (inden for 15 minutter). Hvis Montelukast ”Paranova” granulatet blandes med mad, må det ikke gemmes til senere brug. Montelukast ”Paranova” granulat er ikke beregnet til opløsning i væske, men patienten må gerne indtage væske samtidig med administration af Montelukast ”Paranova” granulat. Montelukast ”Paranova” granulat kan administreres uden hensyn til tidspunkt for fødeindtagelse.

Andre tilgængelige styrker/lægemiddelformer

Der fås 10 mg filmovertrukne tabletter til voksne og unge fra 15 år og opefter.
Der fås 5 mg tyggetabletter til børn fra 6-14 år.

Der fås 4 mg tyggetabletter som en alternativ lægemiddelform til børn fra 2-5 år.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Diagnosen vedvarende astma hos meget unge børn (6 måneder til 2 år) bør stilles af en pædiater eller en lungespecialist.

Patienter bør informeres om aldrig at anvende montelukast oralt til behandling af akutte astmaanfald og om at holde deres sædvanlige, relevante anfaldsmedicin til rådighed til dette formål. Hvis der opstår et akut astmaanfald, bør korttidsvirkende inhalations-β-agonist anvendes. Hvis patienten har behov for mere korttidsvirkende inhalations-β-agonist end sædvanlig, bør patienten søge rådgivning hos egen læge så hurtigt som muligt.

Montelukast bør ikke brat substituere inhalations- eller orale kortikosteroider.

Der er ingen data, der viser, at orale kortikosteroider kan reduceres ved samtidig administration af montelukast.

I sjældne tilfælde ses hos patienter, i behandling med anti-astmapræparater, inklusive montelukast, systemisk eosinofili, nogle gange med kliniske tegn på vaskulitis, svarende til Churg-Strauss syndrom. Denne tilstand behandles ofte med systemiske kortikosteroider. Disse tilfælde er nogle gange blevet sat i forbindelse med reduktion eller seponering af oral kortikosteroidbehandling. Selv om kausal forbindelse med leukotrien-receptorantagonister ikke er blevet fastlagt, skal lægen være opmærksom på eosinofili, vaskulitisk udslæt, forværrede pulmonære symptomer, kardielle komplikationer og/eller neuropati hos patienterne. Patienter som udvikler disse symptomer, bør revurderes, og deres behandlingsregimer evalueres.

Behandling med montelukast ændrer ikke, at patienter med aspirin-følsom astma skal undgå aspirin og andre nonsteroide antiinflammatoriske lægemidler.

**Neuropsykiatriske hændelser som adfærdsændringer, depression og suicidalitet er indberettet i alle aldersgrupper, der tager montelukast (se pkt. 4.8). Symptomerne kan være alvorlige og fortsætte, hvis behandlingen ikke afbrydes. Derfor skal behandling med montelukast afbrydes, hvis neuropsykiatriske symptomer forekommer under behandling.**

**Rådgiv patienter og/eller omsorgsgivere til at være opmærksomme på neuropsykiatriske hændelser og instruer dem i at underrette deres læge, hvis disse ændringer i adfærd forekommer.**

Hjælpestoffer

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Montelukast kan administreres samtidig med anden profylaktisk og kronisk behandling af astma. I lægemiddelinteraktionsundersøgelser havde den anbefalede, kliniske dosis af montelukast ingen signifikant klinisk effekt på farmakokinetikken i følgende lægemidler: Teofyllin, prednison, prednisolon, orale antikonceptionsmidler (etinyløstradiol/noretindron 35/1), terfenadin, digoxin og warfarin.

Hos forsøgspersoner faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) for montelukast med ca. 40 % ved samtidig administration af phenobarbital. Da montelukast metaboliseres via CYP3A4, 2C8 og 2C9 bør der, især hos børn, udvises forsigtighed, når montelukast administreres samtidig med CYP3A4, 2C8 og 2C9-induktorer, som phenytoin, phenobarbital og rifampicin.

*In vitro*-undersøgelser har vist, at montelukast er en potent hæmmer af CYP2C8. Data fra en interaktionsundersøgelse med montelukast og rosiglitazon (et referencesubstrat repræsentativt for lægemidler primært metaboliseret af CYP2C8) har dog vist, at montelukast ikke hæmmer CYP2C8 *in vivo*. Derfor forventes det ikke, at montelukast markant ændrer metaboliseringen af lægemidler metaboliseret via dette enzym (f.eks. paclitaxel, rosiglitazon og repaglinid).

*In vitro*-undersøgelser har vist, at montelukast er substrat for CYP2C8 og i mindre betydelig grad for 2C9 og 3A4. Data fra en klinisk lægemiddel-lægemiddel-interaktionsundersøgelse med montelukast og gemfibrozil (en hæmmer for både CYP 2C8 og 2C9), viste at gemfibrozil øgede montelukasts systemiske optagelse 4,4 gange. Der kræves ingen dosisjustering for montelukast i forbindelse med samtidig administration med gemfibrozil eller andre potente CYP 2C8-hæmmere, men lægen bør være opmærksom på en mulig stigning i bivirkningshyppigheden.

Baseret på *in vitro-*data, forventes der ikke nogen klinisk relevante lægemiddel­interaktioner med mindre potente CUP 2C8-hæmmere (fx trimethoprim) Samtidig administration af montelukast og itrakonazol, som er en stærk hæmmer af CYP 3A4, viste ikke nogen signifikant stigning i montelukasts systemiske optagelse.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Dyreundersøgelser har ikke indikeret skadelige virkninger på graviditet eller fosterudvikling.

Tilgængelige data fra offentliggjorte prospektive og retrospektive kohortestudier med anvendelse af montelukast til gravide kvinder, som vurderede større fødselsdefekter, har ikke fastslået en lægemiddel-associeret risiko. Tilgængelige studier har metodologiske begrænsninger, herunder et lavt antal patienter, i nogle tilfælde retrospektiv dataindsamling og inkonsistente komparatorgrupper.

Montelukast ”Paranova” bør kun bruges under graviditet, såfremt det skønnes klart nødvendigt.

Amning

Dyreundersøgelser med rotter har vist, at montelukast udskilles i dyrenes modermælk (se pkt. 5.3). Det vides ikke, om montelukast udskilles i human modermælk. Montelukast ”Paranova” bør kun bruges af ammende kvinder, såfremt det skønnes klart nødvendigt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Montelukast påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at køre bil og betjene maskiner. Der er imidlertid rapporteret om døsighed eller svimmelhed.

**4.8 Bivirkninger**

Montelukast er evalueret i kliniske undersøgelser hos patienter med vedvarende astma som følger:

* 10 mg filmovertrukne tabletter hos ca. 4000 voksne og unge astmapatienter i alderen 15 år og opefter
* 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 pædiatriske astmapatienter i alderen 6-14 år
* 4 mg tyggetabletter hos 851 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år
* 4 mg granulat hos 175 pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år.

Montelukast er blevet evalueret i en klinisk undersøgelse hos patienter med intermitterende astma som følger:

* 4 mg granulat og tyggetabletter hos 1038 pædiatriske patienter i aldersgruppen 6 måneder til 5 år.

Følgende lægemiddelrelaterede bivirkninger i **kliniske studier** er rapporteret som almindelige (≥1/100 til <1/10) hos astmapatienter behandlet med montelukast og med en højere incidens end hos patienter behandlet med placebo.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Voksne og unge patienter****15 år og ældre** (to 12-ugers undersøgelser; n=795)  | **Pædiatriske patienter****6-14 år** (en 8-ugers undersøgelse; n=201)(To 56 ugers undersøgelser; n=615)  | **Pædiatriske patienter****2-5 år** (en 12-ugers undersøgelse; n=461)(En 48 ugers undersøgelse; n=278)  | **Pædiatriske patienter****6 mdr. til 2 år** (en 6-ugers undersøgelse; n=175)  |
| **Nervesystemet**  | Hovedpine  | Hovedpine  |  | Hyperkinesi |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |  |  | Astma |
| **Mave-tarm-kanalen**  | Abdominal-smerter  |  | Abdominalsmerter  | Diarré |
| **Hud og subkutane væv** |  |  |  | Eksematøs dermatitis, udslæt |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet**  |  |  | Tørst  |  |

I kliniske undersøgelser med forlænget behandling hos et begrænset antal patienter i op til 2 år for voksne og op til 12 måneder for børn i alderen 6-14 år ændrede sikkerhedsprofilen sig ikke.

Kumulativt behandledes 502 pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med montelukast i mindst 3 måneder, 338 patienter i 6 måneder eller længere og 534 patienter i 12 måneder eller længere. Med forlænget behandling ændrede sikkerhedsprofilen sig heller ikke for disse patienter.

Sikkerhedsprofilen hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år forblev uændret med behandling i op til 3 måneder.

Bivirkningstabel

Bivirkninger rapporteret **efter markedsføring** er opført i henhold til Systemorganklasse og specifikke bivirkninger i tabellen herunder. Frekvenskategorier blev estimeret ud fra relevante kliniske studier.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Hyppighed\*** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Øvre luftvejsinfektion† | Meget almindelig  |
| Blod og lymfesystem | Øget blødningstendens  | Sjælden |
| Trombocytopeni | Meget sjælden |
| Immunsystemet | Hypersensitivitetsreaktioner, herunder anafylaksi  | Ikke almindelig  |
| Hepatisk eosinofilinfiltration  | Meget sjælden  |
| Psykiske forstyrrelser | Abnorme drømme, herunder mareridt, insomni, somnambulisme, angst, ophidselse med aggressiv adfærd eller fjendtlighed, depression, psykomotoriske hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastløshed, tremor§) | Ikke almindelig |
| Opmærksomhedsforstyrrelser, nedsat hukommelse, tics  | Sjælden |
| Hallucinationer, desorientering, suicidale tanker og suicidal adfærd (suicidalitet), obsessiv-kompulsive symptomer, dysfemi | Meget sjælden |
| Nervesystemet  | Svimmelhed, døsighedParæstesi/hypoæstesi, kramper  | Ikke almindelig |
| Hjerte  | Palpitationer | Sjælden |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Epistaxis  | Ikke almindelig |
| Churg-Strauss Syndrom (CSS) (se pkt. 4.4), pulmonal eosinofili | Meget sjælden |
| Mave-tarm-kanalen  | Diarre‡, kvalme‡, opkastning‡ | Almindelig  |
| Mundtørhed, dyspepsi  | Ikke almindelig |
| Lever- og galdeveje  | Forhøjede serumtransaminaser (ALAT, ASAT)  | Almindelig |
| Hepatitis (inklusiv cholestatisk, hepatocellulær og leverskade af blandet art).  | Meget sjælden |
| Hud og subkutane væv  | Udslæt‡ | Almindelig |
| Blå mærker, urticaria, pruritus  | Ikke almindelig |
| Angioødem  | Sjælden |
| Erythema nodosum | Meget sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  | Artralgi, myalgi, inklusiv muskelkramper  | Ikke almindelig |
| Nyrer og urinveje | Enuresis hos børn | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Pyreksi‡ | Almindelig |
| Asteni/træthed, utilpashed, ødemer,  | Ikke almindelig |
| \*Hyppighed: Defineret for hver bivirkningsart i henhold til den hyppighed, som er rapporteret til databasen for kliniske forsøg: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1000), meget sjælden (<1/10.000). †I de kliniske forsøg blev denne bivirkning, som blev meget almindeligt indberettet hos patienter, som fik montelukast, også meget almindeligt indberettet hos patienter, som fik placebo. ‡I de kliniske forsøg blev denne bivirkning, som blev almindeligt indberettet hos patienter, som fik montelukast, også almindeligt indberettet hos patienter, som fik placebo.§ Frekvenskategori: Sjælden |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I undersøgelser hos patienter med kronisk astma er montelukast administreret i doser på op til 200 mg daglig til voksne patienter i 22 uger, og i korttidsundersøgelser i doser på op til 900 mg daglig til patienter i ca. 1 uge, uden klinisk signifikante hændelser.

Der har efter markedsføring og i kliniske undersøgelser, været rapporter om akut overdosering. Disse inkluderer rapporter fra voksne og børn med dosis op til 1000 mg (ca. 61 mg/kg for et 42 måneder gammelt barn). De kliniske og laboratoriemæssige fund var konsistente med sikkerhedsprofilen hos voksne og pædiatriske patienter. Der var ingen bivirkninger i størstedelen af overdoseringsrapporterne.

Symptomer på overdosering

De hyppigst observerede hændelser var konsistente med sikkerhedsprofilen for montelukast og inkluderede abdominalsmerter, somnolens, tørst, hovedpine, opkastning og psykomotorisk hyperaktivitet.

Behandling ved overdosering

Der er ingen specifik information om behandling af overdosering af montelukast. Det vides ikke, om montelukast kan dialyseres ved peritoneal- eller hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Leukotrien-receptor antagonister, ATC-kode: R03DC03.

Virkningsmekanisme

Cysteinylleukotrienerne (LTC4, LTD4 LTE4) er potente, inflammatoriske eicosanoider, der frigøres fra diverse celler, blandt andet mastceller og eosinofiler. Disse vigtige, proastmatiske mediatorer binder sig til cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT). CysLT type 1 (CysLT1) receptorer findes i de humane luftveje og forårsager en række påvirkninger i luftvejene, blandt andet bronkokonstriktion, mucussekretion, karpermeabilitet og eosinofil recruitment.

Farmakodynamisk virkning

Montelukast er et oralt aktivt stof, som med stor affinitet og selektivitet binder sig til CysLT1 receptoren. I kliniske undersøgelser hæmmer montelukast bronkokonstriktion på grund af inhalation af LTD4 ved doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatation observeredes inden for 2 timer efter oral administration. Den bronkodilaterende virkning af en β-agonist var additiv til den fremkaldt af montelukast. Behandling med montelukast hæmmer både den tidlige og den sene fase af bronkokonstriktionen ved antigen belastning. Sammenlignet med placebo, nedsætter montelukast eosinofiler i det perifere blod hos voksne og børn. I en separat undersøgelse nedsatte behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvejene (målt i sputum). Hos voksne og pædiatriske patienter i alderen 2-14 år sænkede montelukast, sammenlignet med placebo, eosinofiler i det perifere blod og forbedrede den kliniske astmakontrol.

Klinisk virkning og sikkerhed

I undersøgelser hos voksne viste montelukast 10 mg, en gang dagligt, sammenlignet med placebo, signifikant forbedring i morgen FEV1 (10,4 % versus 2,7 % ændring fra baseline), morgenekspiratorisk peak flow hastighed (PEFR) (24,5 l/min versus 3,3 l/min ændring fra baseline) og signifikant fald i total brug af β-agonist (-26,1 % versus -4,6 % ændring fra baseline). Forbedring i patientrapporteret dag- og natastmasymptom-score var signifikant bedre end med placebo.

Undersøgelser hos voksne viste montelukasts evne til at supplere den kliniske effekt af inhalationskortikosteroider (%-ændring fra baseline for inhalationsbeclomethason plus montelukast versus beclomethason, henholdsvis for FEV1: 5,43 % versus 1,04 %; brug af β-agonist: -8,70 % versus 2,64 %). Sammenlignet med inhalationsbeclomethason (200 µg, 2 gange dagligt med spacer) viste montelukast hurtigere initial respons, selvom beclomethason ved 12-ugers undersøgelsen gav større gennemsnitlig behandlingseffekt (%-ændring fra baseline for montelukast versus beclomethason henholdsvis for FEV1: 7,49 % versus 13,3 %; brug af β-agonist: -28,28 % versus -43,89 %). Sammenlignet med beclomethason, opnåede en høj procentdel af patienter behandlet med montelukast imidlertid samme kliniske respons (det vil sige 50 % af patienterne behandlet med beclomethason opnåede en forbedring i FEV1 på ca. 11 % eller mere over baseline, mens ca. 42 % af patienterne behandlet med montelukast opnåede samme respons).

Pædiatrisk population

I en 8-ugers undersøgelse med børn i alderen 6-14 år, forbedrede montelukast 5 mg, en gang dagligt, respirationsfunktionen signifikant sammenlignet med placebo (FEV1 8,71 % versus 4,16 % ændring fra baseline; morgen PEFR 27,9 l/min versus 17,8 l/min ændring fra baseline) og nedsatte p.n. brug af β­agonist (-11,7 % versus +8,2 % ændring fra baseline).

I en 12-måneders undersøgelse, hvor effektiviteten af montelukast ved astmakontrol hos pædiatriske patienter i alderen 6-14 med mild vedvarende astma blev sammenlignet med inhaleret fluticason, var montelukast ikke-inferiør i forhold til fluticason til øgning af procentdelen af anfaldsfrie dage, der er det primære endpoint. I løbet af den 12 måneders behandlingsperiode øgedes procentdelen af anfaldsfrie dage gennemsnitligt fra 61,6 til 84,0 i montelukastgruppen og fra 60,9 til 86,7 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i procentdel af astmaanfaldsfrie dage var -2,8 med 95 % konfidensinterval på -4,7, -0,9, som var helt inden for den foruddefinerede grænse for at være klinisk ikke-inferiør. Både montelukast og fluticason forbedrede også astmakontrollen på sekundære variable vurderet over den 12 måneders behandlingsperiode:

* FEV1 øgedes fra 1,83 L til 2,09 L i montelukastgruppen og fra 1,85 L til 2,14 L i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning i FEV1 var 0,02 L med 95 % konfidensinterval på ­0,06, 0,02. Middeløgningen fra baseline i % forudsagde, at FEV1 var 0,6 % i montelukastbehandlingsgruppen og 2,7 % i fluticasonbehandlingsgruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for ændringen fra baseline i FEV1 forudsagt i procent var signifikant: ­-2,2 % med 95 % konfidensinterval på -3,6, -0,7.
* Procentdelen af dage med anvendelse af β-agonist faldt fra 38,0 til 15,4 i montelukastgruppen, og fra 38,5 til 12,8 i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning for procentdelen af dage med anvendelse af β-agonist var signifikant: 2,7 med 95 % konfidensinterval på 0,9, 4,5.
* Procentdelen af patienter med et astmaanfald (hvor et astmaanfald defineres som en periode med forværret astma, som krævede behandling med orale steroider, et ikke-planlagt besøg hos lægen, et skadestuebesøg, eller indlæggelse) var 32,2 i montelukastgruppen og 25,6 i fluticasongruppen; oddsratio (95 % konfidensinterval) var signifikant: svarende til 1,38 (1,04, 1,84).
* Procentdelen af patienter med systemisk (fortrinsvis oral) anvendelse af kortikosteroid i undersøgelsesperioden var 17,8 % i montelukastgruppen og 10,5 % i fluticasongruppen. Forskellen mellem grupperne i LS-middeløgning var signifikant: 7,3 % med 95 % konfidensinterval på 2,9; 11,7.

I en 12-ugers, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, forbedrede montelukast 4 mg, en gang dagligt, parametrene for astmakontrol sammenlignet med placebo, også ved samtidig kontrolbehandling (inhalations-/autohalerkortikosteroider eller inhalations­/autohalercromoglycat). 60 % af patienterne var ikke i anden kontrolbehandling. Montelukast forbedrede signifikant dagsymptomer (herunder hoste, hivende vejrtrækning, åndedrætsbesvær og indskrænket aktivitet) samt natlige symptomer i forhold til placebo. Montelukast nedsatte ligeledes p.n. brug af β-agonist og akut kortikosteroidbehandling til forværret astma i forhold til placebo. Patienter, der fik montelukast, havde flere dage uden astma end de patienter, der fik placebo. Behandlingseffekt blev opnået efter første dosis.

I en 12-måneders, placebo-kontrolleret undersøgelse med pædiatriske patienter i alderen 2-5 år med mild astma og periodiske eksacerbationer reducerede montelukast 4 mg en gang dagligt den årlige forekomst af periodiske astmaeksacerbationer signifikant (p≤0,001) sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,60 periodiske eksacerbationer versus 2,34 periodiske eksacerbationer), [periodiske eksacerbationer defineret som ≥3 på hinanden følgende dage med symptomer i dagtimerne, hvor det var nødvendigt med anvendelse af β-agonist, eller kortikosteroider (oralt eller inhaleret), eller indlæggelse på grund af astma]. Reduktion af årlig forekomst af periodiske eksacerbationer var 31,9 %, med 95 % konfidensinterval på 16,9, 44,1.

I en placebokontrolleret undersøgelse blev børn i alderen 6 måneder til 5 år, som havde intermitterende, men ikke persisterende astma, behandlet i 12 måneder med montelukast, enten med 4 mg en gang daglig eller i 12-dages serier, som alle startede, når en episode med intermitterende symptomer begyndte. Der var ingen signifikant forskel mellem patienter, som fik 4 mg montelukast, og patienter, som fik placebo, med hensyn til antallet af astmaepisoder, som kulminerede med et astmaanfald, defineret som en astmaepisode, der krævede brug af sundhedsressourcer som f.eks. et uplanlagt besøg hos læge, skadestue eller sygehus eller behandling med orale, intravenøse eller intramuskulære kortikosteroider.

Montelukasts effekt støttes hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år ved ekstrapolering fra den viste effekt hos patienter i alderen 2 år og ældre med astma og er baseret på lignende famakokinetiske data, såvel som en formodning om at sygdommens årsag, patofysiologi og lægemidlets effekt er væsentligt ens blandt disse populationer.

En 12-ugers undersøgelse hos voksne viste signifikant reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion (maksimalt fald i FEV1 22,33 % for montelukast versus 32,40 % for placebo; tid til restitution til inden for 5 % af baseline FEV1 44,22 min versus 60,64 min). Denne effekt var vedvarende gennem hele 12-ugers undersøgelsen.

Reduktion i anstrengelsesudløst bronkokonstriktion blev også vist i en korttids­undersøgelse hos børn i alderen 6-14 år (maksimalt fald i FEV1 18,27 % versus 26,11 %; tid til restitution til inden for 5 % af baseline FEV1 17,76 min versus 27,98 min). Effekten i begge undersøgelser blev vist i slutningen af doseringsintervallet ved en dosis en gang dagligt.

Hos aspirinfølsomme astmapatienter, der samtidig fik inhalations- og/eller orale kortikosteroider, resulterede behandling med montelukast, sammenlignet med placebo, i signifikant forbedring i astmakontrollen (FEV1 8,55 % versus -1,74 % ændring fra baseline og fald i total brug af β-agonist ­27,78 % versus 2,09 % ændring fra baseline).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Montelukast absorberes hurtigt efter oral administration. Den gennemsnitlige peak plasma- koncentration (Cmax) opnås, for den 10 mg filmovertrukne tablet, 3 timer (Tmax) efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 64 %. Den orale biotilgængelighed og Cmax påvirkes ikke af et standardmåltid. Sikkerhed og effekt er vist i kliniske undersøgelser, hvor den 10 mg filmovertrukne tablet administreredes uden hensyn til tidspunktet for fødeindtag.

Med 5 mg tyggetabletten nås Cmax 2 timer efter administration hos fastende voksne. Den gennemsnitlige, orale biotilgængelighed er 73 % og falder til 63 % ved indtagelse af standardmåltid.

Efter administration af 4 mg tyggetablet til fastende, pædiatriske patienter i alderen 2-5 år, nås Cmax efter 2 timer. Gennemsnitlig Cmax er 66 % højere, mens Cmin er mindre end hos voksne efter administration af 10 mg tabletten.

4 mg granulat-formuleringen er bioækvivalent med 4 mg tyggetabletten, når det administreres til voksne patienter i faste. Hos pædiatriske patienter i alderen 6 måneder til 2 år, opnås Cmax 2 uger efter administration af 4 mg granulat-formuleringen. Cmax er næsten 2 gange større end hos voksne patienter, som får en 10 mg tablet. Samtidig administration af granulatformuleringen med æblemos eller et standardmåltid med højt fedtindhold havde ikke en klinisk betydelig effekt på montelukasts farmakokinetik, som vist i AUC (1225,7 vs 1223,1 ng.t/mL med og uden æblemos, og 1191,8 vs 1148,5 ng.t/mL med og uden et standardmåltid med et højt fedtindhold).

Fordeling

Montelukast bindes mere end 99 % til plasmaproteiner. Steady-state-distributionsvolumen af montelukast er 8-11 liter i gennemsnit. Undersøgelser med radioaktivt mærket montelukast til rotter indikerer minimal distribution over blodhjernebarrieren. Derudover var koncentrationerne af radioaktivt mærket materiale minimale i alle andre væv 24 timer efter administration.

Biotransformation

Montelukast metaboliseres meget hurtigt. I undersøgelser med terapeutiske doser er plasmakoncentrationer af montelukastmetabolitter vedvarende under detektionsgrænsen hos voksne og børn.

Cytokrom P450 2C8 er det største enzym i metaboliseringen af montelukast. Desuden kan CYP 3A4 og 2C9 have en mindre rolle, selvom itraconazol, en CYP 3A4-hæmmer, viste sig ikke at ændre montelukasts farmakokinetiske variable hos raske forsøgspersoner, der fik 10 mg montelukast dagligt. Baseret på *in vitro*-resultater i humane levermikrosomer, hæmmer terapeutiske plasmakoncentrationer af montelukast ikke cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolitternes bidrag til den terapeutiske virkning af montelukast er minimal.

Elimination

Plasmaclearance af montelukast er i gennemsnit 45 ml/min hos raske voksne. Efter oral dosis af radioaktivt mærket montelukast blev 86 % af radioaktiviteten genvundet i 5 dages fæcesindsamling og <0,2 % blev genvundet i urinen. Sammenholdt med estimater af montelukasts orale biotilgængelighed, indikerer dette, at montelukast og dets metabolitter næsten udelukkende udskilles gennem galden.

Patientkarakteristika

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter eller patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Der er ikke udført undersøgelser hos patienter med nyreinsufficiens. Da montelukast og dets metabolitter elimineres via galden, er dosisjustering ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Der er ingen data vedrørende montelukasts farmakokinetik hos patienter med alvorlig leverinsufficiens (Child-Pugh score >9).

Ved høje doser af montelukast (20 og 60 gange den anbefalede voksendosis) sås fald i plasmateofyllinkoncentrationen. Denne effekt sås ikke ved den anbefalede daglige dosis på 10 mg.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er i dyretoksicitetsundersøgelser observeret mindre serum-biokemiske forandringer af kortvarig natur i ALAT, glucose, phosphor og triglycerider. Tegn på toksicitet hos dyr var øget spytsekretion, gastrointestinale symptomer, tynd afføring og ionubalance. Disse opstod ved doser som gav >17 gange den systemiske påvirkning opnået ved klinisk dosis. Hos aber opstod bivirkninger ved doser fra 150 mg/kg/dag (>232 gange den systemiske påvirkning set ved klinisk dosis). I dyreforsøg påvirkede montelukast ikke fertilitet eller reproduktionsevne ved systemisk påvirkning >24 gange højere end klinisk systemisk påvirkning. Der sås lille fald i afkommets kropsvægt i fertilitetsundersøgelse med hunrotter ved 200 mg/kg/dag (>69 gange klinisk, systemisk påvirkning). I undersøgelser med kaniner sås højere forekomst af ukomplet ossifikation sammenlignet med kontrolgruppen ved systemisk påvirkning >24 gange større end den kliniske, systemiske påvirkning set ved klinisk dosis. Der sås ingen abnormiteter hos rotter. Montelukast er vist at passere placentabarrieren og udskilles i modermælken hos dyr.

Der sås ingen dødsfald efter oral enkeltadministration af montelukastnatrium i doser op til 5000 mg/kg hos mus og rotter (henholdsvis 15.000 mg/m2 og 30.000 mg/m2 hos mus og rotter), den maksimale testede dosis. Denne dosis svarer til 25.000 gange den anbefalede daglige dosis til voksne mennesker (baseret på en voksen patientvægt på 50 kg).

Montelukast er vist ikke at være fototoksisk hos mus ved UVA, UVB eller synligt lysspektrum ved doser på op til 500 mg/kg/dag (ca. >200 gange baseret på systemisk påvirkning).

Montelukast var hverken mutagent i *in vitro*-eller *in vivo*-undersøgelser eller tumorgent hos gnavere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (Pearlitol 50C)

Hydroxypropylcellulose (Klucel LF)

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Breve

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Paranova Danmark A/S

Stationsalleen 42, 1. sal

2730 Herlev

Danmark

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 73949

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 2. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 -