

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Montelukast Teva 4 mg tyggetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tyggetablett inneholder montelukastnatrium (4,16 mg), tilsvarende 4 mg montelukast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver tyggetablett inneholder 0,5 mg aspartam (E 951).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

4 mg tyggetablett: Marmorert, rosa, bueformet, trekantet tablett merket med "93" på én side og "7424" på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Montelukast er indisert i behandlingen av astma som tilleggsbehandling hos 2 til 5 år gamle pasienter med mild til moderat vedvarende astma, som ikke er tilstrekkelig kontrollert med inhalasjonssteroider og der korttidsvirkende beta-agonister, tatt ved behov, ikke gir tilstrekkelig klinisk kontroll av astma.

Montelukast kan også være et behandlingsalternativ til lavdose inhalasjonssteroider for 2 til 5 år gamle pasienter med mild vedvarende astma som ikke nylig har hatt alvorlige astmaanfall som har krevd bruk av orale kortikosteroider, og som har vist at de ikke er i stand til å bruke inhalasjonssteroider (se pkt. 4.2).

Montelukast er også indisert for å forebygge astma hos barn 2 år og eldre der hovedkomponenten er anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dette legemidlet bør gis til barn under tilsyn av voksne. For barn som har problemer med å ta tyggetabletter er granulat tilgjengelig. Anbefalt dose for pediatriske pasienter i alderen 2-5 år er én 4 mg tyggetablett daglig som tas om kvelden. Dersom den tas sammen med mat, skal montelukast tas én time før, eller to timer etter matinntaket. Ingen dosejustering er nødvendig i denne aldersgruppen. Montelukast 4 mg tyggetabletter er ikke anbefalt til barn under 2 år.

Generelle anbefalinger

Terapeutisk effekt av montelukast på parametere for astmakontroll sees i løpet av en dag. Pasientene bør rådes til å fortsette å ta montelukast selv om astmaen deres er under kontroll, og i perioder med forverring av astmaen.

Montelukast som et behandlingsalternativ til lavdose inhalasjonssteroider for mild vedvarende astma
Montelukast er ikke anbefalt som monoterapi hos pasienter med moderat vedvarende astma. Bruk av montelukast, som et behandlingsalternativ til lavdose inhalasjonssteroider hos barn med mild vedvarende astma, bør bare overveies for pasienter som nylig ikke har hatt alvorlige astmaanfall som har krevd bruk av orale kortikosteroider, og som har vist at de ikke er i stand til å bruke inhalasjonssteroider (se pkt. 4.1). Mild, vedvarende astma er definert som symptomer på astma mer enn én gang i uken, men mindre enn én gang daglig, symptomer om natten mer enn to ganger i måneden, men mindre enn én gang i uken, og normal lungefunksjon mellom episodene. Hvis tilfredsstillende astmakontroll ikke oppnås ved oppfølging (vanligvis innen en måned), bør behov for en tilleggs- eller annen antiinflammatorisk behandling som er basert på trinnsystemet for astmabehandling utredes. Pasienter bør periodisk utredes for deres astmakontroll.

Montelukast som profylakse mot astma hos pasienter fra 2 til 5 år når den dominerende årsak er anstrengelsesutløst bronkiekonstriksjon
Hos pasienter fra 2 til 5 år kan anstrengelsesutløst bronkiekonstriksjon være den dominerende årsaken til vedvarende astma som krever behandling med inhalasjonssteroider. Pasientene bør evalueres etter 2 til 4 ukers behandling med montelukast. Hvis tilfredsstillende respons ikke er oppnådd, bør tilleggs- eller en annen type behandling overveies.

Behandling med Montelukast Teva i relasjon til andre behandlingsformer for astma
Når behandling med Montelukast Teva brukes som tilleggsbehandling til inhalasjonssteroider, bør ikke Montelukast Teva erstatte inhalasjonssteroider brått (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Det er ikke nødvendig med dosejustering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller ved mild til moderat leversykdom. Det finnes ikke data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Dosen er den samme både for mannlige og kvinnelige pasienter.

Pediatrisk populasjon

Montelukast Teva 4 mg tyggetabletter skal ikke gis til barn under 2 år. Sikkerhet og effekt av Montelukast Teva 4 mg tyggetabletter er ikke fastslått hos barn under 2 år .

10 mg tabletter er tilgjengelig for voksne og ungdom fra 15 år.

5 mg tyggetabletter er tilgjengelig for pediatriske pasienter i alderen 6 til 14 år.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal tygges før de svelges.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Diagnosen vedvarende astma hos svært unge barn (6 måneder – 2 år) bør stilles av en barnelege eller lungelege.

Oral montelukast skal aldri brukes til behandling av akutte astmaanfall og pasienter bør rådes til å ha vanlig adekvat akuttmedisin lett tilgjengelig for disse tilfeller. Ved akutte anfall gis korttidsvirkende inhalerbare beta-agonister. Pasienten bør kontakte lege snarest mulig dersom det er nødvendig med flere inhalasjoner av korttidsvirkende beta-agonister enn vanlig.

Montelukast bør ikke brått erstatte behandling med inhalerte eller orale steroider.

Det er ikke tilgjengelige data som viser at orale steroider kan reduseres ved samtidig inntak av montelukast.

I sjeldne tilfeller har pasienter behandlet med anti-astmatika, inkludert montelukast, fått systemisk eosinofili, noen ganger med kliniske symptomer av vaskulitt som er forenlig med Churg-Strauss syndrom, en tilstand som ofte behandles med systemiske kortikosteroider. Disse tilfellene har noen ganger blitt sett i sammenheng med reduksjon av eller seponering av oral kortikosteroid-behandling. Selv om en mulig sammenheng med leukotrienreseptorantagonisme ikke har blitt fastslått, bør legene være spesielt oppmerksomme på opptreden av eosinofili, vaskulitisk utslett, forverrelse av lungesyntomer, hjertekomplikasjoner, og/eller nevropati hos pasientene sine. Pasienter som utvikler disse symptomene bør revurderes, og deres behandlingsregime overveies på nytt.

Behandling med montelukast endrer ikke behovet for å unngå bruk av aspirin og andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler hos pasienter med aspirin-følsom astma.

Nevropsykiatriske hendelser slik som adferdsendringer, depresjon og suicidalitet er rapportert i alle aldersgrupper som tar montelukast (se pkt. 4.8). Symptomene kan være alvorlige, og kan fortsette hvis behandlingen ikke avbrytes. Behandlingen med montelukast bør derfor seponeres hvis det oppstår nevropsykiatriske symptomer under behandlingen. Pasienter og/eller omsorgspersoner bør rådes til å være oppmerksomme på nevropsykiatriske hendelser og instrueres om å informere legen dersom disse endringene i adferd oppstår.

Hjelpestoffer

Aspartam

Aspartam hydrolyseres i mage-tarmkanalen når det tas oralt. Et av de primære hydrolyseproduktene er fenyylalanin.

Det kan være skadelig for pasienter med PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tyggetablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Montelukast kan gis samtidig med andre behandlinger som brukes rutinemessig i profylakse og kronisk behandling av astma. I legemiddelinteraksjonsstudier viste montelukast i anbefalt klinisk dose ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til følgende legemidler: teofyllin, prednison, prednisolon, orale antikonseptiva (etinylostradiol / noretindron 35/1), terfenadin, digoksin og warfarin.

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for montelukast ble redusert med ca. 40 % hos forsøkspersoner med samtidig inntak av fenobarbital. Siden montelukast metaboliseres av CYP 3A4, 2C8 og 2C9, bør forsiktighet utvises, spesielt hos barn, når montelukast gis samtidig med CYP 3A4, 2C8 og 2C9-induktorer, f.eks. fenytoin, fenobarbital og rifampicin.

In vitro-studier har vist at montelukast er en potent hemmer av CYP 2C8. Data fra en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med montelukast og rosiglitazon (et testsubstrat som representerer legemidler som primært metaboliseres av CYP 2C8) har imidlertid vist at montelukast ikke hemmer CYP 2C8 *in vivo*. Montelukast forventes derfor ikke å endre metabolismen av legemidler som metaboliseres av dette enzymet (f.eks. paklitaksel, rosiglitazon og repaglinid) i stor grad.

In vitro-studier har vist at montelukast er et substrat for CYP 2C8, og i mindre grad for 2C9, og 3A4. I en klinisk legemiddelinteraksjonsstudie med montelukast og gemfibrozil (en hemmer av både CYP 2C8 og 2C9), økte gemfibrozil den systemiske eksponeringen av montelukast med 4,4 ganger. Ingen rutinemessig dosejustering av montelukast kreves ved samtidig administrering med gemfibrozil eller andre potente CYP 2C8-hemmere, men legen bør være klar over potensialet for en økning i bivirkninger.

Basert på *in vitro* data forventes ikke kliniske viktige legemiddelinteraksjoner med mindre potente CYP 2C8-hemmere (f.eks. trimetoprim). Samtidig administrering av montelukast og itraconazol, en sterk CYP 3A4-hemmer, viste ingen signifikant økning i systemisk eksponering av montelukast.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter på svangerskapsforløpet, eller på embryo/fosterutvikling.

Tilgjengelige data fra publiserte prospektive og retrospektive kohort-studier som vurderte store fosterskader hos gravide kvinner ved bruk av montelukast, har ikke etablert noen legemiddelassosiert risiko. Tilgjengelige studier har metodiske begrensninger, inkludert små testgrupper, i noen tilfeller retrospektiv datainnhenting og inkonsekvente komparatorgrupper.

Montelukast Teva skal ikke brukes under graviditet med mindre det ansees som strengt nødvendig.

Amming

Studier i rotter har vist at montelukast utskilles i melk (se pkt. 5.3). Det er ukjent om montelukast/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

Montelukast Teva skal ikke brukes av ammende mødre med mindre det anses som strengt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Montelukast har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Imidlertid har noen individer rapportert søvnighet eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Montelukast er blitt undersøkt i kliniske studier hos pasienter med vedvarende astma under følgende forutsetninger:

- 10 mg filmdrasjerte tabletter hos ca. 4000 ungdommer og voksne pasienter fra 15 år og eldre,
- 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 pediatriske pasienter fra 6-14 år,
- 4 mg tyggetabletter hos 851 pediatriske pasienter fra 2-5 år og
- 4 mg granulat hos 175 pediatriske pasienter fra 6 måneder-2 år.

Montelukast er blitt undersøkt i kliniske studier hos pasienter med episodisk astma under følgende forutsetninger:

- 4 mg granulat og tyggetabletter hos 1038 pediatriske pasienter fra 6 måneder til 5 år

I **kliniske studier** ble følgende legemiddelrelaterte bivirkninger rapportert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) hos pasienter som ble behandlet med montelukast og hyppigere enn hos pasienter som fikk placebo.

Organklasser	Ungdommer og voksne pasienter 15 år og eldre (to 12-ukers studier; n=795)	Pediatriske pasienter 6 til 14 år (en 8-ukers studie; n=201) (to 56-ukers studier; n=615)	Pediatriske pasienter 2 til 5 år (en 12-ukers studie; n=461) (en 48-ukers studie; n=278)	Pediatriske pasienter 6 måneder til 2 år (en 6-ukers studie; n=175)
Nevrologiske sykdommer	hodepine	hodepine		hyperkinesi
Sykdommer i respirasjonsorganer,				astma

thorax og mediastinum				
Gastrointestinale sykdommer	magesmerte		magesmerte	diaré
Hud- og underhuds-sykdommer				eksematøs dermatitt, utslett
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			tørste	

Bivirkningsprofilen forandret seg ikke ved langvarig behandling av astma i kliniske studier med et begrenset antall voksne pasienter i opptil 2 år og i opptil 12 måneder for pediatriske pasienter i alderen 6 til 14 år.

Kumulativt ble 502 pediatriske pasienter i alderen 2-5 år behandlet med montelukast i minst 3 måneder, 338 i 6 måneder eller mer og 534 i 12 måneder eller mer. Bivirkningsprofilen ble ikke endret ved langvarig behandling hos disse pasientene heller. Bivirkningsprofilen hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 2 år ble ikke endret ved behandling opptil 3 måneder.

Bivirkningstabell

Tabellen under viser bivirkninger rapportert **etter markedsføring**, fordelt på organklasser og bivirkning. Frekvenskategoriene ble estimert basert på relevante kliniske studier.

Bivirkningene er inndelt etter følgende frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Bivirkninger	Frekvenskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	øvre luftveisinfeksjon [†]	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	økt blødningstendens	Sjeldne
	trombocytopeni	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet	overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi	Mindre vanlige
	eosinofilt leverinfiltrat	Svært sjeldne
Psykiatriske lidelser	unormale drømmer inkludert mareritt, insomni, somnambulisme, angst, agitasjon inkludert aggressiv atferd eller fiendtlighet, depresjon, psykomotorisk hyperaktivitet (inkludert irritabilitet, rastløshet, tremor [§])	Mindre vanlige
	oppmerksomhetsforstyrrelse, svekket hukommelse, tics	Sjeldne
	hallusinasjoner, desorientering, selvmordstanker og suicidal atferd (suicidalitet), obsessiv-kompulsive symptomer, dysfemi	Svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, søvnighet, parestesi/hypoestesi, kramper/epileptiske anfall	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	palpitasjoner	Sjeldne

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	epistakse	Mindre vanlige
	Churg-Strauss-syndrom (CSS) (se pkt. 4.4), eosinofili i lungene	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	diaré [†] , kvalme [‡] , oppkast [‡]	Vanlige
	tørr munn, dyspepsi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	økte nivåer av serumtransaminaser (ALAT, ASAT)	Vanlige
	hepatitt (inkludert kolestatisk, hepatocellulær og blandet leverskade)	Svært sjeldne
Hud- og underhudsykdommer	utslett [‡]	Vanlige
	blåmerke, urtikaria, kløe	Mindre vanlige
	angioødem	Sjeldne
	erythema nodosum, erythema multiforme	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, myalgi inkludert muskelkramper	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	enurese hos barn	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	feber [‡]	Vanlige
	asteni/fatigue, malaise, ødem	Mindre vanlige
[†] Denne bivirkningen, rapportert som svært vanlig hos pasienter som fikk montelukast, ble også rapportert som svært vanlig hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier. [‡] Denne bivirkningen, rapportert som vanlig hos pasienter som fikk montelukast, ble også rapportert som vanlig hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier. [§] Frekvenskategori: Sjeldne		

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

I studier på kronisk astma er det gitt doser opp til 200 mg/dag til voksne pasienter i 22 uker, og i korttidsstudier er det gitt opp til 900 mg/dag i ca. 1 uke uten at det ble observert klinisk signifikante bivirkninger.

Etter markedsføring og i kliniske studier med montelukast er akutt overdose rapportert. Rapporter omfatter doser så høye som 1000 mg hos voksne og barn (ca. 61 mg/kg hos et barn på 42 måneder). Kliniske og laboratoriefunn stemte overens med sikkerhetsprofilen i voksne og pediatriske pasienter. I de fleste rapportene om overdose ble det ikke rapportert om bivirkninger.

Symptomer på overdosering

De vanligste forekommende bivirkningene var i henhold til sikkerhetsprofilen til montelukast og inkluderte magesmerte, somnolens, tørste, hodepine, oppkast og psykomotorisk hyperaktivitet.

Håndtering av overdosering

Det er ingen spesifikk informasjon tilgjengelig for behandling av overdose med montelukast. Det er ikke kjent om montelukast er dialyserbar ved peritoneal- eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Leukotrienreseptorantagonister, ATC-kode: R03D C03

Virkningsmekanisme

Cysteinyl-leukotrienene (LTC₄, LTD₄, LTE₄) er potente inflammatoriske eikosanoider som frigjøres fra forskjellige celler, inkludert mastceller og eosinofile celler. Disse viktige proastmatiske mediatorene bindes til cysteinyl-leukotrien (CysLT) reseptorer som finnes i luftveiene hos mennesker og som forårsaker luftveisreaksjoner slik som bronkokonstriksjon, slimsekresjon, vaskulær permeabilitet og rekruttering av eosinofile celler.

Farmakodynamiske effekter

Montelukast er et oralt aktivt stoff som binder til CysLT₁-reseptoren med høy affinitet og selektivitet. I kliniske studier hemmer montelukast bronkokonstriksjon fremkalt av inhalert LTD₄ i doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatasjon ble sett innen to timer etter oral administrasjon. Den bronkodilaterende effekten av en beta-agonist var additiv til effekten av montelukast. Behandling med montelukast hemmet antigen-fremkalt bronkokonstriksjon både i tidlig og sen fase. Montelukast sammenlignet med placebo reduserte eosinofiler i perifert blod hos voksne og pediatriske pasienter. I en separat studie førte behandling med montelukast til signifikant redusert mengde eosinofiler i luftveiene (målt i sputum). Hos voksne og pediatriske pasienter fra 2 til 14 år reduserte montelukast, sammenlignet med placebo, eosinofiler i perifert blod og forbedret klinisk kontroll av astma.

Klinisk effekt og sikkerhet

I studier på voksne viste montelukast 10 mg én gang daglig, sammenlignet med placebo, signifikant bedring i morgen FEV₁ (10,4 % vs. 2,7 % endring fra basisnivå), ekspiratorisk toppstrømhastighet (PEFR) om morgenen (24,5 l/min vs. 3,3 l/min endring fra basisnivå) og signifikant reduksjon i total bruk av beta-agonister (-26,1 % vs. -4,6 % endring fra basisnivå). Forbedring i pasient-rapporterte astmasymptom-testresultat dag og natt var signifikant bedre enn placebo.

Studier på voksne viste at montelukast har tilleggseffekt til inhalasjonssteroider (% endring i FEV₁ fra basisnivå for inhalert beklometason pluss montelukast vs. beklometason alene: 5,43 % vs. 1,04 %; bruk av beta-agonister: -8,70 % vs. 2,64 %). Sammenlignet med inhalert beklometason (200 mikrogram to ganger daglig med et avstandsstykke) viste montelukast raskere initial respons, men i løpet av de 12 uker studien varte, ga beklometason bedre gjennomsnittlig behandlingseffekt (% endring i FEV₁ fra basisnivå for montelukast vs. beklometason: 7,49 % vs. 13,3 %; bruk av beta-agonist: -28,28 % vs. -43,89 %). Sammenlignet med beklometason oppnådde imidlertid en høy prosentandel av pasientene behandlet med montelukast tilsvarende klinisk respons (f.eks. oppnådde 50 % av pasientene behandlet med beklometason oppnådde en forbedring i FEV₁ over basisnivå på omlag 11 % eller mer, mens omlag 42 % av pasientene behandlet med montelukast oppnådd samme respons).

I en 12 ukers placebokontrollert studie med pediatriske pasienter i alderen 2-5 år bedret behandling med montelukast 4 mg en gang daglig parametere for astmakontroll sammenlignet med placebo, uavhengig av samtidig kontrollbehandling (inhalert/forstøvet kortikosteroider eller inhalert/forstøvet natriumkromoglykat). 60 % av pasientene fikk ikke annen kontrollbehandling. Montelukast førte til forbedring av symptomene både om dagen (inkludert hoste, hvesing, pustevansker og begrensninger i aktivitet) og om natten sammenlignet med placebo. Montelukast reduserte også bruken av beta-agonister tatt ved behov og akutt kortikosteroidbehandling ved forverret astma, sammenlignet med placebo. Pasienter som fikk montelukast hadde flere dager uten astma enn de som fikk placebo. Behandlingseffekt ble oppnådd etter første dose.

I en 12 måneders placebokontrollert studie med pediatriske pasienter i alderen 2-5 år med mild astma og episodiske forverringer, medførte 4 mg montelukast en gang daglig en signifikant ($p \leq 0,001$)

reduksjon i årlig hyppighet av forverringsepisodene av astma (EE), sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE er definert som ≥ 3 påfølgende dager med symptomer på dagtid, som krever bruk av beta-agonister, eller kortikosteroider (orale eller inhalerte) eller sykehusinnleggelse på grunn av astma]. Prosentvis reduksjon i årlig hyppighet av EE var 31,9 % med 95 % KI på 16,9, 44,1.

I en placebokontrollert studie av pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 5 år med episodisk astma, men ikke vedvarende astma, ble behandling med montelukast gitt over en 12-måneders periode. Behandlingen ble gitt enten som 4 mg én gang daglig eller som en serie 12-dagers kurer, hver påbegynt når symptomer på episodisk astma begynte. Ingen signifikante forskjeller i antall astmaepisoder som kulminerte i et astmaanfall ble observert mellom pasienter behandlet med montelukast 4 mg og placebo. Astmaanfall er her definert som astmaepisode som krever et ikke planlagt besøk til et legekontor, legevakt eller sykehus, eller behandling med orale, intravenøse eller intramuskulære kortikosteroider.

I en 8 ukers studie på pediatriske pasienter 6-14 år viste montelukast 5 mg en gang daglig sammenlignet med placebo signifikant bedring i respirasjonsfunksjon (FEV_1 8,71 % vs. 4,16 % endring fra basisnivå, PEFR om morgenen 27,9 l/min. vs. 17,8 l/min. endring fra basisnivå) og redusert bruk av beta-agonister tatt ved behov (-11,7 % vs. +8,2 % endring fra basisnivå).

I en 12 måneders studie med barn i alderen 6 til 14 år med mild vedvarende astma, ble effekten av montelukast sammenlignet med effekten av inhalert flutikason med hensyn på astmakontroll. Montelukast var ikke dårligere enn flutikason i prosentvis økning av behandlingsfrie dager med astma (RFDs), det primære endepunktet. I løpet av en behandlingsperiode på 12 måneder økte antall RFDs gjennomsnittlig fra 61,6 til 84,0 i montelukastgruppen og fra 60,9 til 86,7 i flutikasongruppen. Forskjellen mellom gruppene i LS var gjennomsnittlig prosentvis økning av astma RFD var statistisk signifikant (-2,8 med 95 % KI på -4,7, -0,9), men var innen den predefinerte grensen klinisk ikke dårligere. I denne 12 måneders behandlingsperioden viste både montelukast og flutikason i tillegg forbedret astmakontroll ved sekundære variabler:

- FEV_1 økte fra 1,83 L til 2,09 L i montelukastgruppen og fra 1,85 L til 2,14 L i flutikasongruppen. Forskjellen mellom gruppene i LS var gjennomsnittlig økning i FEV_1 -0,02 L med 95 % KI på -0,06, 0,02. Gjennomsnittlig økning fra basisnivå i forventet FEV_1 , målt i prosent, var 0,6 % i montelukastgruppen, og 2,7 % i flutikasongruppen. Forskjellen i LS gjennomsnittet for endringen fra basisnivå i % forventet FEV_1 var signifikant: -2,2 % med 95 % KI på -3,6, -0,7.
- Prosentviser dager med bruk av beta-agonist ble redusert fra 38,0 til 15,4 i montelukastgruppen og fra 38,5 til 12,8 i flutikasongruppen. Forskjellen mellom gruppene i LS gjennomsnitt for prosentviser dager med bruk av beta-agonist var signifikant: 2,7 med 95 % KI på 0,9, 4,5.
- Prosentandel av pasienter med astmaanfall (et astmaanfall er definert som en periode med forverret astma som krever behandling med orale steroider, ikke planlagt besøk hos legen, besøk på skadestue eller sykehusinnleggelse) var 32,2 i montelukastgruppen og 25,6 i flutikasongruppen; odds ratio (95 % KI) er signifikant lik 1,38 (1,04, 1,84).
- Prosentandel av pasienter med systemisk (hovedsakelig oral) bruk av kortikosteroider i studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen og 10,5 % i flutikasongruppen. Forskjellen mellom gruppene i LS gjennomsnitt var signifikant: 7,3 % med 95 % KI 2,9; 11,7.

Signifikant reduksjon i anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon ble vist i en 12 ukers studie på voksne (maksimalt fall i FEV_1 22,33 % for montelukast vs. 32,40 % for placebo, tid til bedring til inntil 5 % av FEV_1 ved basisnivå 44,22 min. vs. 60,64 min.). Effekten vedvarte de 12 ukene studien varte. Reduksjon i anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon ble også vist i en korttidsstudie på barn 6-14 år (maksimalt fall i FEV_1 18,27 % vs. 26,11 %, tid til bedring til inntil 5 % av FEV_1 ved basisnivå 17,76 min. vs. 27,98 min.). I begge studiene ble effekten vist på slutten av doseringsintervallet (dosering 1 gang daglig).

Hos acetylsalisylsyrefølsomme astmatikere som fikk samtidig behandling med inhalasjons- og/eller orale kortikosteroider, førte behandling med montelukast til signifikant forbedring av astmakontroll sammenlignet med placebo (FEV_1 8,55 % vs. 1,74 % endring fra basisnivå, og reduksjon i samlet bruk av beta-agonist -27,78 % vs. 2,09 % endring fra basisnivå).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Montelukast absorberes raskt etter oral administrasjon. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) for 10 mg filmdrasjert tablett oppnås ca. 3 timer ($T_{\max}$) etter administrasjon hos voksne i fastende tilstand. Gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet er 64 %. Oral biotilgjengelighet og $C_{\max}$ påvirkes ikke av et standardmåltid. Sikkerhet og effekt ble vist i kliniske studier hvor 10 mg filmdrasjerte tabletter ble gitt uten hensyn til inntak av mat.

For 5 mg tyggetablett oppnås $C_{\max}$ 2 timer etter administrasjon hos voksne i fastende tilstand. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er 73 % og reduseres til 63 % når det tas sammen med et standardmåltid.

For 4 mg tyggetablett oppnås $C_{\max}$ 2 timer etter administrasjon til barn i alderen 2-5 år i fastende tilstand. Gjennomsnittlig $C_{\max}$ er 66 % høyere, mens gjennomsnittlig $C_{\min}$ er lavere enn hos voksne som får en 10 mg tablett.

Distribusjon

Montelukast er mer enn 99 % bundet til plasmaproteiner. Gjennomsnittlig steady-state distribusjonsvolum til montelukast er 8-11 liter. Studier med radiomerket montelukast på rotter antyder minimal distribusjon over blodhjernebarrieren. I tillegg var konsentrasjonen av radiomerket substans minimal i alle vev 24 timer etter dosering.

Biotransformasjon

Montelukast metaboliseres i stor grad. I studier med terapeutiske doser er plasmakonsentrasjoner av montelukast-metabolitter under deteksjonsgrensen ved steady-state hos voksne og barn.

Cytokrom P450 2C8 er hovedenzymet i metabolismen av montelukast. I tillegg kan CYP 3A4 og 2C9 bidra i mindre grad, selv om itrakonazol, en CYP 3A4-hemmer, ikke endret noen av de farmakokinetiske variablene til montelukast hos friske personer som fikk 10 mg montelukast daglig. Basert på *in vitro*-studier i humane levermikrosomer, hemmer ikke terapeutiske plasmakonsentrasjoner av montelukast cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolittene bidrar minimalt til den terapeutiske effekten av montelukast.

Eliminasjon

Plasmaclearance er gjennomsnittlig 45 ml/min hos friske voksne. Etter en oral dose med radiomerket montelukast ble 86 % av radioaktiviteten gjenfunnet etter 5 dager i fekale prøver, og < 0,2 % ble gjenfunnet i urin. Sammen med estimater for oral biotilgjengelighet av montelukast antyder dette at montelukast og dets metabolitter utskilles nesten fullstendig via gallen.

Pasientfaktorer

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre, eller for pasienter med mild til moderat redusert leverfunksjon. Studier på pasienter med redusert nyrefunksjon er ikke blitt utført. Da montelukast og dets metabolitter elimineres via gallen, forventes det ikke at dosejustering er nødvendig hos pasienter med redusert nyrefunksjon. Det finnes ikke kliniske data hos pasienter med alvorlig leversykdom (Child-Pugh score >9).

Ved høye montelukastdoser (20- og 60-ganger anbefalt voksendose), ble det vist en reduksjon i plasmakonsentrasjonen av teofyllin. Denne effekten ble ikke sett ved anbefalt dose på 10 mg én gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Forbigående mindre biokjemiske endringer i serum for ALAT, glukose, fosfor og triglyserider er sett i toksisitetstudier på dyr. Tegn på toksisitet hos dyr var økt spyttutskillelse, gastrointestinale symptomer, løs avføring, og forstyrrelser i ionebalansen. Disse endringene oppstod ved doser som ga

>17 ganger høyere systemisk eksponering enn klinisk dose. Hos aper observerte man bivirkningene ved doser fra 150 mg/kg/dag (>232 ganger høyere systemisk eksponering enn klinisk dose). I dyrestudier er det ikke sett påvirkning på fertilitet eller reproduksjon ved doser som tilsvarer mer enn 24 ganger klinisk systemisk eksponering. En lett reduksjon i avkommets kroppsvekt ble sett i en fertilitetsstudie på hunnrotter ved doser på 200 mg/kg/dag (>69 ganger klinisk systemisk eksponering). I studier på kaniner er det sett høyere insidens av ufullstendig ossifikasjon sammenlignet med kontrolldyr ved systemisk påvirkning tilsvarende >24 ganger klinisk systemisk påvirkning. Ingen abnormaliteter ble sett hos rotter. Det er vist hos dyr at montelukast krysser placentabarrieren og at det utskilles i morsmelk.

Det er ikke sett dødelighet hos mus og rotter i enkeltdoser av montelukastnatrium opp til 5000 mg/kg (15 000 mg/m² hos mus og 30 000 mg/m² hos rotter) som er den høyeste testede dosen. Dosen tilsvarer 25 000 ganger anbefalt daglig dose hos en voksen person på 50 kg.

Montelukast er vist ikke å være fototoksisk i mus for UVA, UVB eller synlig lys i doser inntil 500 mg/kg/dag (ca. >200 ganger klinisk systemisk eksponering).

Montelukast har verken mutagen effekt i *in vitro* og *in vivo* tester, eller tumorigen effekt på gnagere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mannitol (E421)
Natriumlaurylsulfat
Hydroksypropylcellulose
Rødt jernoksid (E172)
Kirsebærsmak PHS-143671: maltodekstriner (mais) og stivelse, modifisert (E1450) (voks-lignende mais)
Aspartam (E951)
Natriumstivelseglykolat (mais) type A
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.
Oppbevar blisteren i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium blisterpakninger:
Pakninger er tilgjengelig med 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forhåndsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Sweden AB
Box 1070
SE - 251 10 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 07-4671

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. oktober 2008
Dato for siste fornyelse: 07. mai 2013

10. OPPDATERINGSDATO

30.10.2024