

1. LEGEMIDLETS NAVN

Singulair 4 mg tyggetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

En tyggetablett inneholder montelukastnatrium som tilsvarer 4 mg montelukast.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1,2 mg aspartam (E 951) i hver tablett.

Dette legemidlet inneholder opptil 0,36 mg benzyalkohol (E 1519) i hver tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

Rosa, oval, bikonveks, SINGULAIR preget på den ene siden og MSD 711 på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Singulair er indisert til behandling av astma som tilleggsbehandling hos 2 til 5 år gamle pasienter med mild til moderat vedvarende astma når behandling med inhalasjonssteroider og korttidsvirkende β -agonist tatt ved behov ikke gir tilstrekkelig klinisk kontroll av astmaen.

Singulair kan også være et behandlingsalternativ til lavdose inhalasjonssteroider hos 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 for pasienter hvor det er vist at inhalasjonssteroider ikke kan brukes (se pkt. 4.2).

Singulair er også indisert som profylakse mot astma fra 2 år og eldre når den dominerende årsak er anstrengelsesutløst bronkiekonstriksjon.

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 (se SPC for Singulair 4 mg granulat). Anbefalt dose til barn 2 til 5 år er en 4 mg tyggetablett daglig som tas om kvelden. Hvis tyggetabletten tas i forbindelse med mat, bør Singulair tas 1 time før eller 2 timer etter mat. Ingen dosejustering er nødvendig for denne aldersgruppen.

Generelle anbefalinger

Terapeutisk effekt av Singulair ved astma inntreffer i løpet av en dag. Pasientene bør informeres om at Singulair bør tas selv om sykdommen er under kontroll, og i perioder med forverring av sykdommen.

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.

Singulair 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 alvorlig astma-anfall som har krevd bruk av orale kortikosteroider, og for pasienter hvor det er vist at inhalasjonssteroider ikke kan brukes (se pkt. 4.1). Mild vedvarende astma er definert som astmasymptomer mer enn en gang i uken, men mindre enn en gang daglig, symptomer om natten mer enn to ganger i måneden, men mindre enn en 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 ulik antiinflammatorisk behandling som er basert på trinnsystemet for astmabehandling utredes. Pasienter bør periodisk utredes for deres astmakontroll.

Singulair 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 Singulair i forhold til andre astmabehandlinger

Når behandling med Singulair brukes som tilleggsbehandling til inhalasjonssteroider, bør ikke Singulair erstatte inhalasjonssteroider brått (se pkt. 4.4).

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

Pediatrisk populasjon

Singulair 4 mg tyggetablett skal ikke gis til barn under 2 år. Sikkerhet og effekt av Singulair 4 mg tyggetablett hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått.

5 mg tyggetabletter er tilgjengelig for barn fra 6 til 14 år.

4 mg granulater er tilgjengelig for barn fra 6 måneder til 5 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

Pasienten bør rådes til å aldri bruke oral montelukast til behandling av akutte astmaanfall og ha sin akuttmedisin tilgjengelig. Ved akutte anfall gis korttidsvirkende β -agonister. Pasienten bør kontakte lege snarest mulig dersom det er nødvendig med flere inhalasjoner av korttidsvirkende β -agonister enn vanlig.

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

Det finnes ikke data som viser at orale kortikosteroider kan reduseres ved samtidig inntak av montelukast.

Hos pasienter behandlet med antiastmatika inkludert montelukast er det rapportert sjeldne tilfeller av systemisk eosinofili, av og til med kliniske funn tilsvarende vaskulitt overensstemmende med Churg-Strauss syndrom som er en tilstand som ofte behandles med systemisk kortikosteroid-behandling. 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 eosinofili, vaskulittisk utslett, forverring av

lungetymptomer, hjertekomplikasjoner, og/eller neuropati hos pasientene sine. Pasienter som får disse symptomene, må vurderes på nytt og deres behandlingsregimer evalueres.

Behandling med montelukast endrer ikke behovet for pasienter med acetylsalisylsyre-følsom astma til å unngå å ta acetylsalisylsyre og andre ikke-steroider antiinflammatoriske legemidler.

Nevropsykiatriske hendelser 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.

Aspartam

Singulair inneholder aspartam, en kilde til fenylalanin. Hver 4 mg tyggetablett inneholder 1,2 mg aspartam. Dette tilsvarer 0,674 mg fenylalanin i hver dose. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri/Føllings sykdom).

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

Benzylalkohol

Dette legemidlet inneholder opptil 0,36 mg benzylalkohol i hver tablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

4.5 Interaksjon med andre legemidler eller andre former for interaksjon

Montelukast kan gis samtidig med andre preparater som brukes rutinemessig i profylakse og kronisk behandling av astma. I interaksjonsstudier har anbefalt klinisk dose av montelukast ikke vist effekt av klinisk betydning for farmakokinetikken hos følgende legemidler: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylostradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoksin og warfarin.

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

In vitro studier har vist at montelukast er en potent hemmer av CYP 2C8. Data fra kliniske legemiddelinteraksjonsstudier som involverer 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 markert å endre metabolismen av legemidler som metaboliseres av dette enzymet (f. eks. paklitaksel, rosiglitazon, repaglinid).

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 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.

Singulair skal ikke brukes under graviditet med mindre det anses 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.

Singulair skal ikke brukes av mødre som ammer med mindre det anses som strengt nødvendig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Singulair har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Enkelte har imidlertid rapportert om søvnighet eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Montelukast har blitt undersøkt i kliniske studier hos pasienter med vedvarende astma:

- 10 mg filmdrasjerte tabletter hos ca. 4000 ungdommer og voksne pasienter fra 15 år og eldre
- 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 barn fra 6 til 14 år og
- 4 mg tyggetabletter hos 851 barn fra 2 til 5 år

Montelukast har blitt undersøkt i en klinisk studie hos pasienter med episodisk astma:

- 4 mg granulat og tyggetabletter hos 1038 barn 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)	Pediatrike pasienter 6 til 14 år (en 8-ukers studie; n=201) (to 56-ukers studier; n=615)	Pediatrike pasienter 2 til 5 år (en 12-ukers studie; n=461) (en 48-ukers studie; n=278)
Nevrologiske sykdommer	hodepine	hodepine	
Gastrointestinale sykdommer	abdominale smerter		abdominale smerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			tørste

Ved langtidsbehandling i kliniske studier med et begrenset antall voksne pasienter i opptil 2 år og i opptil 12 måneder for pediatrike pasienter i alderen 6 til 14 år, ble ikke bivirkningsprofilen endret.

Kumulativt ble 502 barn i alderen 2 til 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 langtidsbehandling hos disse pasientene heller.

Bivirkninger i tabellform

Følgende er rapportert ved bruk etter markedsføring, fordelt på organklasser og bivirkning, se tabellen under. Frekvenskategoriene ble estimert basert på relevante kliniske studier.

Organklasser	Bivirkning	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 inklusive anafylaksi	Mindre vanlige
	eosinofilt leverinfiltrat	Svært sjeldne
Psykiatriske lidelser	unormale drømmer inklusive mareritt, søvnløshet, sømnambulisme, angst, agitasjon inkludert aggressiv oppførsel eller fiendtlighet, depresjon, psykomotorisk hyperaktivitet (inkludert irritabilitet, rastløshet, tremor [§])	Mindre vanlige
	konsentrasjonsforstyrrelser, hukommelsessvikt, tic	Sjeldne
	hallusinasjoner, desorientering, selvmordstanker og oppførsel (selvmord), obsessiv-kompulsive symptomer, stamming	Svært sjeldne
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, søvnighet, parestesi/hypoestesi, kramper/epileptiske anfall	Mindre vanlige
Karsykdommer	palpitasjoner	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	epistaksis	Mindre vanlige
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se pkt. 4.4)	Svært sjeldne
	pulmonær eosinofili	Svært sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	diaré [‡] , kvalme [‡] , oppkast [‡]	Vanlige
	tørr munn, dyspepsi	Mindre vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	økte serum transaminaser (ALAT, ASAT)	Vanlige
	hepatitt (inkludert kolestatisk, hepatocellulær og forskjellige typer leverskader)	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	utslett [‡]	Vanlige
	blåmerker, urtikaria, pruritus	Mindre vanlige
	angioødem	Sjeldne
	erythema nodosum, erythema multiforme	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanlige
Sykdommer i nyre og urinveier	enuresis hos barn	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	pyreksi [‡]	Vanlige
	asteni/fatigue, malaise, ødem	Mindre vanlige

*Frekvenskategori: Definert for hver bivirkning basert på hyppigheten rapportert i de kliniske studie-databasene: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

†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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.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 overdosering 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 avviker ikke fra det som er sett hos voksne og barn. I de fleste rapportene om overdosering ble det ikke rapportert om bivirkninger.

Symptomer på overdosering

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

Håndtering av overdosering

Det er ingen spesiell anbefaling for behandling av overdosering med montelukast. Det er ikke kjent om montelukast er dialyserbar ved peritoneal- eller hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Leukotrienreseptorantagonist
ATC-kode: R03D C03

Virkningsmekanisme

Cysteinyl leukotrienene (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) er potente inflammatoriske eikosanoider som frigjøres fra forskjellige celler, inkludert mastceller og eosinofile celler. Disse viktige pro-asmatiske mediatorene bindes til cysteinyl leukotrienreseptorer (CysLT), finnes i luftveiene hos mennesker og forårsaker reaksjoner i luftveiene som bronkokonstriksjon, mucusutskillelse, vaskulær permeabilitet og rekruttering av eosinofile celler.

Farmakodynamiske effekter

Montelukast er et oralt virkestoff som bindes med høy affinitet og selektivt til CysLT₁-reseptorer. I kliniske studier hemmer montelukast bronkokonstriksjon fremkalt av inhalert LTD_4 i doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatasjon ble sett innen 2 timer etter peroral administrasjon. Den bronkodilaterende effekten

av en β -agonist var additiv til effekten av montelukast. Behandling med montelukast hemmet antigen-fremkalt bronkokonstriksjon både i tidlig og sen fase. Sammenlignet med placebo reduserte montelukast perifere eosinofile celler hos voksne og pediatriske pasienter. I en separat studie førte behandling med montelukast til signifikant redusert mengde eosinofile celler i luftveiene (målt i sputum). Sammenlignet med placebo reduserte montelukast eosinofile celler i perifert blod og forbedret klinisk kontroll av astmaen hos voksne og barn fra 2 til 14 år.

Klinisk effekt og sikkerhet

I studier hos voksne viste montelukast 10 mg 1 gang daglig sammenlignet med placebo signifikant bedring i morgen FEV₁ (10,4 % vs 2,7 % endring fra utgangsnivå), AM topp ekspiratorisk toppstrømhastighet (PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min endring fra utgangsnivå) og signifikant reduksjon i total bruk av β -agonister (-26,1 % vs -4,6 % endring fra utgangsnivå). Forbedring i pasient-rapporterte astmasymptompøeng dag og natt var signifikant bedre enn placebo.

Studier hos voksne viste at montelukast har tilleggseffekt til inhalasjonssteroider (% endring fra utgangsnivå FEV₁: 5,43 % vs 1,04 %; bruk av β -agonister: -8,70 % vs 2,64 % for henholdsvis inhalert beklometason pluss montelukast vs beklometason). Sammenlignet med inhalert beklometason (200 μ g to ganger daglig med munnstykke) viste montelukast raskere initial respons, men i løpet av de 12 ukene studien varte, ga beklometason bedre gjennomsnittlig behandlingseffekt (% endring fra utgangsnivå FEV₁: 7,49 % vs 13,3 %; bruk av β -agonister: -28,28 % vs -43,89 % for henholdsvis montelukast vs beklometason). Sammenlignet med beklometason oppnådde imidlertid en høy prosentandel av pasientene behandlet med montelukast tilsvarende kliniske responser (f.eks. 50 % av pasientene behandlet med beklometason oppnådde bedret FEV₁ på omlag 11 % eller mer over utgangsnivå, mens omlag 42 % av pasientene behandlet med montelukast oppnådde samme respons).

I en 12 ukers placebokontrollert studie hos pediatriske pasienter i alderen 2 til 5 år bedret behandling med montelukast 4 mg en gang daglig parametre for astmakontroll sammenlignet med placebo, uavhengig av samtidig kontrollbehandling (inhalert/forstøvet kortikosteroider eller inhalert/forstøvet natriumkromoglikat). 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 β -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 hos barn i alderen 2 til 5 år med mild astma og periodevis forverring, medførte 4 mg montelukast en gang daglig til signifikant ($p < 0,001$) reduksjon i årlig hyppighet av episoder med astmaeksaserbasjon (EE), sammenlignet med placebo (henholdsvis 1,60 EE og 2,34 EE) [EE er definert som ≥ 3 påfølgende dager med symptomer på dagtid, som krever bruk av β -agonist, kortikosteroider (orale eller inhalerte) eller sykehusinnleggelse på grunn av astma]. Prosentvis reduksjon i årlig EE-hyppighet 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 da 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 med pediatriske pasienter 6 til 14 år viste behandling med montelukast 5 mg 1 gang daglig sammenlignet med placebo signifikant bedring i respirasjonsfunksjonen (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % endring fra utgangsnivå; AM PEFR om morgenen 27,9 l/min vs 17,8 l/min endring fra utgangsnivå) og reduksjon i bruk av β -agonister tatt ved behov (-11,7 % vs +8,2 % endring fra utgangsnivå).

I en 12 måneders studie hos barn i alderen 6 til 14 år med mild vedvarende astma ble effekten av montelukast sammenlignet med effekten av flutikason inhalasjon 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, 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:

FEV₁ 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 FEV₁ -0,02 l med 95 % KI på -0,06, 0,02.

Gjennomsnitt økning fra baseline i forventet FEV₁, målt i prosent, var 0,6 % i montelukast-gruppen, og 2,7 % i flutikasongruppen. Forskjellen i LS gjennomsnittet for endringen fra baseline i % forventet FEV₁ var signifikant: -2,2 % med 95 % KI på -3,6, -0,7.

Prosentvise dager med bruk av β -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 prosentvise dager med bruk av β -agonist var 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 legevakt eller sykehusinnleggelse) var 32,2 i montelukastgruppen og 25,6 i flutikasongruppen; signifikant odds ratio (95 % KI) er lik 1,38 (1,04, 1,84).

Prosentandel av pasienter med systemisk (hovedsakelig oral) bruk av kortikosteroider i løpet av studien var 17,8 % i montelukastgruppen og 10,5 % i flutikasongruppen. Forskjellen mellom gruppene i LS gjennomsnitt var 7,3 % med 95 % KI 2,9; 11,7.

Signifikant reduksjon i anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon ble vist i en 12 ukers studie hos voksne (maksimalt fall i FEV₁ 22,33 % for montelukast vs 32,40 % for placebo, tid til bedring til inntil 5 % av FEV₁ ved utgangsnivå 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 til 14 år (maksimalt fall i FEV₁ 18,27 % vs 26,11 %, tid til bedring til inntil 5 % av FEV₁ ved utgangsnivå 17,76 min vs 27,98 min). I begge studiene ble effekten vist på slutten av doseringsintervallet 1 gang daglig.

Hos acetylsalisylsyre-følsomme astmatikere som fikk samtidig behandling med inhalasjons- og/eller perorale kortikosteroider, førte behandling med montelukast til signifikant forbedring av astma-kontroll sammenlignet med placebo (FEV₁ 8,55 % vs -1,74 % endring fra utgangsnivå, og reduksjon i bruk av β -agonister -27,78 % vs 2,09 % endring fra utgangsnivå).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Montelukast absorberes raskt etter oral administrasjon. 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 tabletter ble gitt uten hensyn til inntak av mat.

For 5 mg tyggetablett oppnås C_{max} 2 timer etter administrasjon til voksne i fastende tilstand.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er 73 % som reduseres til 63 % gitt sammen med et standardmåltid.

Etter administrering av 4 mg tyggetablett til pediatriske pasienter på 2 til 5 år i fastende tilstand oppnås C_{max} 2 timer etter administrering. Gjennomsnittlig C_{max} er 66 % høyere og 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: 8-11 liter. Studier med radiomerket montelukast på rotter antyder minimal distribusjon over blod-hjernebarrieren. 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 itraconazol, en CYP 3A4-hemmer, ikke endret noen av de farmakokinetiske variablene til montelukast i friske personer som fikk 10 mg montelukast daglig. Basert på *in vitro* resultater i humane levermikrosomer hemmer terapeutiske plasmakonsentrasjoner av montelukast ikke cytokrom P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metabolittene bidrar minimalt til den terapeutiske effekten av montelukast.

Eliminasjon

Plasma clearance er gjennomsnittlig 45 ml/min hos friske voksne. Etter en oral dose med radiomerket montelukast ble 86 % av radioaktiviteten gjenfunnet etter 5 dager i fekaleprøver, og < 0,2 % ble gjenfunnet i urin. Sammen med estimater for oral biotilgjengelighet 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. Pasienter med redusert nyrefunksjon er ikke studert. Montelukast og dets metabolitter elimineres via gallen, og ingen dosejustering er forventet å være påkrevet ved nedsatt nyrefunksjon. Det finnes ikke farmakokinetiske data av montelukast hos pasienter med alvorlig leverinsuffisiens (Child-Pugh score >9).

Ved høye doser av montelukast (20 og 60 ganger anbefalt dose hos voksne) ble det observert en reduksjon av teofyllin-konsentrasjonen. Denne effekten er ikke sett ved anbefalt dose på 10 mg en gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Forbigående mindre biokjemiske serumendringer i ALAT, glukose, fosfor og triglycerider er sett i toksisitetsstudier på dyr. Tegn på toksisitet hos dyr er økt spyttutskillelse, gastrointestinale symptomer, løs avføring og forstyrrelser i ionebalansen. Disse endringene oppsto ved doser som ga >17 ganger høyere systemisk påvirkning 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 påvirket ikke montelukast fertilitet eller reproduksjon ved systemisk eksponering som overskrider klinisk systemisk eksponering mer enn 24-folds. En lett reduksjon i avkommets kroppsvekt ble sett i en fertilitetsstudie på hunn-rotter ved doser på 200 mg/kg/dag (>69 ganger kliniske systemisk eksponering). I studier på kaniner er det sett høyere insidens av ufullstendig ossifikasjon sammenlignet med kontrolldyr ved systemisk eksponering større >24 ganger klinisk systemisk eksponering sett ved klinisk dose. 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 etter enkeltdoser på opptil 5000 mg/kg (15 000 mg/m² hos mus, 30 000 mg/m² hos rotter). Maksimumsdose er ikke testet. Denne 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 ikke mutagen effekt i *in vitro* og *in vivo* tester eller karsinogen effekt på gnagere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Hyprolose (E 463)
Rødt jernoksid (E 172)
Krysskarmellosenatrium
Kirsebærsmak inneholdende benzylalkohol (E 1519)
Aspartam (E 951)
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakket i polyamid/PVC/aluminium blisterpakninger:
Blister i pakningsstørrelsene: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 og 200 tabletter.
Blister (endose) i pakningsstørrelsene: 49x1, 50x1 og 56x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forhåndsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-6225

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 3. juli 2001
Dato for siste fornyelse: 22. april 2011

10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2023