

1. LEGEMIDLETS NAVN

Montelukast Teva 4 mg granulat

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose med granulat inneholder montelukastnatrium som tilsvarer 4 mg montelukast.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat

Hvitt til «off-white» granulat

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Montelukast Teva granulat er indisert til behandling av astma som tilleggsbehandling hos 6 måneder 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.

Montelukast Teva granulat 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 astma-anfall som har krevd bruk av orale kortikosteroider, og for pasienter hvor det er vist at inhalasjonssteroider ikke kan brukes (se pkt. 4.2).

Montelukast Teva granulat 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. Anbefalt dose til barn fra 6 måneder til 5 år er en dosepose med 4 mg granulat daglig som tas om kvelden. Dosejustering er ikke nødvendig i denne aldersgruppen. Effektdata fra kliniske studier hos barn fra 6 måneder til 2 år med vedvarende astma er begrenset. Pasientene bør evalueres for respons til behandlingen med montelukast innen 2 til 4 uker. Behandlingen bør avsluttes hvis mangel på respons er observert. Montelukast Teva 4 mg granulat er ikke anbefalt til barn under 6 måneder.

Generelle anbefalinger

Terapeutisk effekt av montelukast ved astma ses i løpet av en dag. Pasientene bør informeres om at Montelukast Teva granulat bør tas selv om sykdommen er under kontroll, og i perioder med forverring av sykdommen.

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

Montelukast Teva granulat 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 fra 2 – 5 år med mild, vedvarende astma bør bare overveies for pasienter som nylig ikke har hatt alvorlig astmaanfall 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 symptomer på astma 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.

Montelukast Teva granulat 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 granulat i forhold til andre behandlinger av astma

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

Pediatrisk populasjon

Montelukast Teva granulat skal ikke gis til barn under 6 måneder. Sikkerhet og effekt av Montelukast Teva granulat hos barn under 6 måneder har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Montelukast Teva granulat kan enten tas direkte i munnen eller blandet med en skje med kald eller romtemperert "bløt mat" (f.eks. eplesaus, iskrem, gulrotpuré og ris). Doseposen bør åpnes like før bruk. Hele dosen av Montelukast Teva granulat bør tas umiddelbart (innen 15 minutter) etter at doseposen er åpnet. Dersom Montelukast Teva granulat er blandet med mat, bør det ikke lagres for fremtidig bruk. Det er ikke meningen at Montelukast Teva granulat skal løses i væske før administrering, men væske kan tas umiddelbart etterpå. Montelukast Teva granulat kan tas uavhengig av matinntak.

Andre tilgjengelige styrker/legemiddelformer

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

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

4 mg tyggetabletter er tilgjengelig som en alternativ formulering for barn fra 2 til 5 år.

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 små barn (6 måneder – 2 år) bør fastsettes av barnelege eller lungespesialist.

Oral montelukast skal ikke brukes til behandling av akutte astmaanfall. Pasienter bør rådes til å ha egnet 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 er ikke tilgjengelige data som viser at orale kortikosteroider kan reduseres ved samtidig inntak av montelukast.

Hos pasienter med astma 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, må legene være spesielt oppmerksomme på eosinofili, vaskulitisk utslett, forverring av lungesyntomer, 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 å unngå å ta acetylsalisylsyre og andre ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler hos pasienter med acetylsalisylsyre-følsom astma.

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.

Hjelpestoff:

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler og 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 for følgende legemidler: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylostradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoksin og warfarin.

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC) for montelukast ble redusert ca. 40 % hos forsøkspersoner med 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 undersøkt substrat 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, repaglinid) markant.

In vitro-studier har vist at montelukast er et substrat for CYP 2C8, og i mindre signifikant 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 kohortstudier 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 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 ikke kjent om montelukast/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

Montelukast Teva granulat 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

Montelukast 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; ca. 4000 ungdommer og voksne pasienter fra 15 år og eldre.
- 5 mg tyggetabletter hos ca. 1750 barn fra 6 til 14 år
- 4 mg tyggetabletter hos 851 barn fra 2 til 5 år og
- 4 mg granulat hos 175 barn fra 6 måneder til 2 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)	Barnepasienter 6 til 14 år (en 8-ukers studie; n=201) (to 56-ukers studier; n=615)	Barnepasienter 2 til 5 år (en 12-ukers studie; n=461) (en 48-ukers studie n=278)	Barnepasienter 6 mndr. til 2 år (en 6-ukers studie; n=175)
Nevrologiske sykdommer	hodepine	hodepine		hyperkinesi
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				astma
Gastrointestinale sykdommer	abdominale smerter		abdominale smerter	diaré
Hud- og underhuds-sykdommer				eksematøs dermatitt, utslett

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 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. Sikkerhetsprofilen ble ikke endret ved langtidsbehandling hos disse pasientene heller.

Sikkerhetsprofilen hos barn fra 6 måneder til 2 år ble ikke endret ved behandling i opptil 3 måneder.

Bivirkningstabell

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, somnambulisme, 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, krampe anfall.	Mindre vanlige
Hjertesykdommer	palpitasjoner	Sjeldne
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	epistaksis.	Mindre vanlige
	Churg-Strauss Syndrome (CSS) (se pkt 4.4), 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 underhuds-sykdommer	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 bivirkningsterm etter forekomst rapportert i databasen for de kliniske studiene: ($\geq 1/10$), 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 vanlige hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier. ‡ Denne bivirkningen, rapportert som vanlig hos pasienter som fikk montelukast, ble også rapportert som vanlige 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 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 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 overdose 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: R03DC03

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Montelukast er en oral aktiv forbindelse som bindes med høy affinitet og selektivitet til CysLT₁ reseptorer. I kliniske studier hemmer montelukast bronkokonstriksjon fremkalt av inhalert LTD₄ i doser helt ned til 5 mg. Bronkodilatasjon ble sett innen 2 timer etter oral administrasjon. Den bronkodilerende effekten av β -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 blodet hos barn og voksne pasienter. I en separat studie førte behandling med montelukast til signifikant redusert mengde eosinofiler i luftveiene (målt i sputum). Hos voksne og barn fra 2 til 14 år reduserte montelukast sammenlignet med placebo eosinofiler i perifert blod noe som forbedret klinisk kontroll av astma.

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 astmasymptom-score dag og natt var signifikant bedre enn placebo.

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

Pediatrisk populasjon

I en 8 ukers studie hos barn 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 behandlingsperioden 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:

- 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 montelukastgruppen, og 2,7 % i flutikasongruppen. Forskjellen i LS, gjennomsnittet for endringen fra baseline i % forventet FEV₁, var -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; odds ratio (95 % KI) var signifikant og var 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.

I en 12 ukers placebokontrollert studie hos barn 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 akutt forverring, medførte 4 mg montelukast en gang daglig en signifikant ($p \leq 0,001$) reduksjon i årlig hyppighet av de akutte episodene (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 barn 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 legekantor, legevakt eller sykehus, eller behandling med orale, intravenøse eller intramuskulære kortikosteroider.

Effekten hos astmapasienter i alderen 6 måneder til 2 år støttes ved ekstrapolering av den viste effekten av montelukast hos astmapasienter i alderen 2 år og eldre. Effekten er basert på tilsvarende farmakokinetiske data, så vel som antagelsen om at sykdomsårsak, patofysiologi og legemidlets effekt er lik blant disse populasjonene.

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 orale kortikosteroider, førte behandling med montelukast til signifikant forbedring av astmakontroll 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 filmdrasjert 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 oral biotilgjengelighet er 73 % som reduseres til 63 % tatt sammen med et standardmåltid.

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

Formuleringen 4 mg granulat er bioekvivalent med 4 mg tyggetablett når det gis til voksne i fastende tilstand. Hos barn fra 6 måneder til 2 år, oppnås C_{max} 2 timer etter administrering av 4 mg granulat. C_{max} er nesten 2 ganger høyere enn hos voksne som får en 10 mg tablett. Samtidig administrering av eplesaus eller et fettriikt, standard måltid og granulat hadde ingen klinisk betydningsfull effekt på farmakokinetikken til montelukast, bestemt ved AUC (henholdsvis 1225,7 vs. 1223,1 ng x time/ml med og uten eplesaus, og 1191,8 vs. 1148,5 ng x time/ml med og uten et fettriikt, standard måltid).

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 er utstrakt metabolisert. I studier med terapeutiske doser er plasmakonsentrasjoner av montelukastmetabolitter 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* resultater 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 fæces-prøver, og < 0,2 % ble gjenfunnet i urin. Sammen med estimerer for oral biotilgjengelighet antyder dette at montelukast og dets metabolitter utskilles nesten fullstendig via gallen.

Pasientfaktorer

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre eller ved mild til moderat leverinsuffisiens. Pasienter med nedsatt 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 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 teofyllinkonsentrasjonen. Denne effekten er ikke sett ved anbefalt dose på 10 mg en gang daglig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Forbigående mindre biokjemiske endringer i ALAT, glukose, fosfor og triglycerider er sett i toksisitetsstudier på dyr. Tegn på toksisitet hos dyr var 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 påvirkning 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 kliniske systemisk eksponering). I studier på kaniner er det sett høyere insidens av ufullstendig ossifikasjon sammenlignet med kontrolldyr ved systemisk eksponering tilsvarende >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 ved orale enkeltdoser av montelukastnatrium på opptil 5000 mg/kg (15 000 mg/m² hos mus, 30 000 mg/m² hos rotter). Maksimumdoser er ikke testet. 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 karsinogen effekt på gnagere.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Mannitol (Pearlitol 50C)
Hydroksypropylcellulose (Klucel LF)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Pakket i papir/LDPE/aluminium/Surlyn doseposer i:

Kartonger av: 7, 20, 28, 30 og 98 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Harlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7311

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.01.2012

Dato for siste fornyelse: 11.02.2016

10. OPPDATERINGSDATO

29.02.2024