

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Montelukast Teva 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10,40 mg montelukastnatrium, tilsvarende 10 mg montelukast.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 122,2 mg laktose (som laktosemonohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Beige, rund, filmdrasjert tablett, merket med "93" på én side og "7426" på den andre siden av tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Montelukast Teva er indisert til behandling av astma som tilleggsbehandling hos 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. For astmapasienter der montelukast er indisert mot astma, kan montelukast også føre til symptomlindring av sesongrelatert allergisk rhinitt.

Montelukast er også indisert til å forebygge astma der hovedkomponenten er anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 15 år med astma, eller med astma og samtidig sesongrelatert allergisk rhinitt, er én 10 mg tablett daglig som tas om kvelden.

Generelle anbefalinger

Terapeutisk effekt av Montelukast Teva på parametere for astmakontroll, ses i løpet av en dag. Montelukast kan tas sammen med eller uten mat. Pasienter bør rådes til å fortsette med Montelukast Teva selv om astmaen deres er under kontroll, og i perioder med forverring av astmaen.

Montelukast Teva bør ikke tas samtidig med andre produkter som inneholder samme virkestoff, montelukast.

Behandling med Montelukast i relasjon til andre behandlingsformer for astma

Montelukast kan brukes som tilleggsbehandling til pasientens eksisterende behandlingsregime.

Inhalasjonskortikosteroider: Montelukast kan brukes som tilleggshandling hos pasienter når andre legemidler, slik som inhalasjonssteroider pluss korttidsvirkende beta-agonister, tatt ved behov, har utilstrekkelig effekt. Montelukast bør ikke erstatte inhalasjonssteroider brått (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Det er ikke nødvendig med dosejustering for eldre, 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.

Pediatrik populasjon

Ikke gi Montelukast Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter til barn under 15 år. Sikkerhet og effekt av Montelukast Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter har ikke blitt fastslått.

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

4 mg tyggetabletter er tilgjengelige for pediatriske pasienter fra 2 til 5 år.

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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 erstatte behandling med inhalerte, eller orale steroider brått.

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

I sjeldne tilfeller har pasienter behandlet med antiastmatika, 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 steroider. Disse tilfellene har noen ganger blitt sett i sammenheng med reduksjon av eller seponering av oral kortikosteroidbehandling. Selv om en mulig sammenheng med leukotrienreseptorantagonisme ikke har blitt fastslått, bør legene være spesielt oppmerksomme på opptreden av eosinofili, vaskulittsk utslett, forverrelse av lungesyntomer, hjertekomplikasjoner, og/eller nevropati hos pasientene sine. Pasienter som utvikler disse symptomene bør revurderes og deres behandlingsregime overveies på nytt.

Montelukastbehandling forandrer ikke behovet for at pasienter med aspirin-følsom astma skal unngå aspirin og andre ikke-steroidale anti-inflammatoriske legemidler.

Nevropsykiatriske hendelser har blitt rapportert hos voksne, ungdom og barn som bruker Montelukast Teva (se pkt. 4.8). Pasienter og leger bør være oppmerksomme på nevropsykiatriske hendelser. Pasienter og/eller omsorgspersoner bør instrueres til å gi beskjed til legen dersom slike endringer oppstår. Forskrivere bør nøye evaluere risiko og nytte av å fortsette behandlingen med Montelukast Teva dersom slike hendelser oppstår.

Hjelpestoffer

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

4.5 Interaksjon med andre legemidler eller 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 induktorer av CYP 3A4, 2C8 og 2C9, 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 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 på embryo-/foster-utvikling.

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 anses som strengt nødvendig.

Amming

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

Montelukast Teva skal ikke brukes av ammende 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 eller bruke maskiner. Enkelte har imidlertid rapportert om søvnighet eller svimmelhet.

4.8 Bivirkninger

Montelukast er blitt undersøkt i følgende kliniske studier :

- 10 mg filmdrasjerte tabletter hos ca. 4000 ungdommer og voksne astmatikere fra 15 år og eldre.
- 10 mg filmdrasjerte tabletter hos ca. 400 ungdommer og voksne astmatikere fra 15 år og eldre med sesongrelatert allergisk rhinitt.
- 5 mg tyggetabletter hos ca 1750 pediatriske pasienter med astma fra 6 til 14 år.
- 4 mg tyggetabletter hos 851 pediatriske pasienter fra 2 til 5 år.
- 4 mg granulat hos 175 pediatriske pasienter fra 6 måneder til 2 år.

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

Organklassesytem	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, thorax og mediastinum				astma
Gastrointestinale sykdommer	magesmerter		magesmerter	diaré
Hud- og underhudssykdommer				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 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. Bivirkningsprofilen hos pediatriske pasienter i alderen 6 måneder til 2 år ble ikke endret ved behandling opptil 3 måneder.

Følgende bivirkninger er rapportert etter markedsføring:

Bivirkningene er inndelt etter hyppighet: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Svært vanlige: øvre luftveisinfeksjon¹

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: økt blødningstendens

Svært sjeldne: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Mindre vanlige: hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaksi

Svært sjeldne: hepatisk eosinofil infiltrasjon

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: unormale drømmer inkludert mareritt, insomni, somnambulisme, angst, agitasjon inkludert aggressiv adferd eller fiendtlighet, depresjon, psykomotorisk hyperaktivitet (inkludert irritabilitet, rastløshet, tremor[®])

Sjeldne: konsentrasjonsforstyrrelser, hukommelsessvikt, tic

Svært sjeldne: hallusinasjoner, desorientering, selvmordstanker og oppførsel (selvmord), obsessiv-kompulsive symptomer, stamming.

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: svimmelhet, tretthet, parestesi/hypestesi, anfall

Hjertesykdommer

Sjeldne: palpitasjoner

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: neseblødning

Svært sjeldne: Churg-Strauss Syndrom (CSS) (se pkt. 4.4), pulmonær eosinofili

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: diaré², kvalme², oppkast²

Mindre vanlige: munntørrehet, dyspepsi

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige: økte nivåer i serumtransaminaser (ALAT, ASAT)

Svært sjeldne: hepatitt (inkludert kolestatisk, hepatocellulær leverskade og leverskade av blandet art)

Hud- og underhudsykdommer

Vanlige: utslett²

Mindre vanlige: opptreden av blåmerker, urtikaria, kløe

Sjeldne: angioødem

Svært sjeldne: erythema nodosum, erythema multiforme

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: artralgi, myalgi inkludert muskelkramper

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: enurese hos barn

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: feber²

Mindre vanlige: asteni/fatigue, malaise, ødem

¹Denne bivirkningen, rapportert som svært vanlig hos pasienter som fikk montelukast, ble også rapportert som svært vanlig hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier.

²Denne bivirkningen, rapportert som vanlig hos pasienter som fikk montelukast, ble også rapportert som vanlig hos pasienter som fikk placebo i kliniske studier.

⁸ 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 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: Leukotrienreseptorantagonist, ATC-kode: R03DC03

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. CysLT type-1 (CysLT₁) reseptoren finnes i luftveiene hos mennesker (slik som i glatte muskelceller og makrofager) og andre proinflammatoriske celler (inkludert eosinofile celler og noen myeloide stamceller). CysLTs samsvarer med patofysiologien for astma og allergisk rhinitt. Ved astma omfatter leukotrienmedierte effekter bronkokonstriksjon, mucusutskillelse, vaskulær permeabilitet og rekruttering av eosinofile celler. Ved allergisk rhinitt frigis CysLT fra slimhinnene i nesen både i løpet av tidlig og sen fase av reaksjonen etter eksponering for allergener, og er forbundet med symptomer på allergisk rhinitt. Provakasjon med CysLT i nesen har vist økning av nasal luftveismotstand og symptomer på tett nese.

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 astmasykdommen.

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 toppstrøms hastighet (PEFR) om morgenen (24,5 l/min. vs 3,3 l/min. endring fra basisnivå), og signifikant reduksjon i total bruk av β -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 mikrog 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-agonister: -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 en forbedring i FEV₁ over basisnivå på omlag 11 % eller mer, mens omlag 42 % av pasientene behandlet med montelukast oppnådd samme respons).

En klinisk studie ble gjennomført for å undersøke montelukast for symptomatisk behandling av sesong-relatert allergisk rhinitt hos ungdom og voksne astmatiske pasienter eldre enn 15 år med samtidig sesong-relatert allergisk rhinitt. I denne studien ga montelukast 10 mg tabletter, gitt én gang daglig, en statistisk signifikant forbedring i testresultat for daglige rhinittsymptomer, sammenlignet med placebo (tetthet i nesen, rhinorrhea, nysing og kløe i nesen). Statistisk signifikant forbedring, sammenlignet med placebo, ble også oppnådd for symptomer om natten (gjennomsnittlig testresultat av tetthet i nesen ved oppvåkning, sovevansker, og nattlig oppvåkning). Global evaluering av allergisk rhinitt av pasienter og leger ble signifikant forbedret, sammenlignet med placebo. Evaluering av effekt på astma var ikke et primært mål i denne studien.

I en 8 ukers studie på barn 6-14 år viste behandling med montelukast 5 mg én gang daglig sammenlignet med placebo signifikant bedring i respirasjonsfunksjon (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % endring fra basisnivå; PEFR om morgenen 27,9 l/min. vs 17,8 l/min. endring fra basisnivå) og reduksjon i bruk av beta-agonister tatt ved behov (-11,7 % vs +8,2 % endring fra basisnivå).

Signifikant reduksjon i anstrengelsesutløst bronkokonstriksjon ble vist i en 12 ukers studie på voksne (maksimalt fall i FEV₁ 22,33 % for montelukast vs 32,40 % for placebo, tid til bedring til inntil 5 % av FEV₁ 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 FEV₁ 18,27 % vs 26,11 %, tid til bedring til inntil 5 % av FEV₁ ved basisnivå 17,76 min. vs 27,98 min.). I begge studiene ble effekten vist på slutten av doseringsintervallet (dosering 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 basisnivå, og reduksjon i samlet bruk av beta-agonist -27,78 % vs 2,09 % endring fra basisnivå).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Montelukast absorberes rask etter oral administrasjon. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon ($C_{\max}$) for 10 mg filmdrasjert tablett oppnås ca. tre 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 $C_{\max}$ to timer etter administrasjon hos voksne i fastende tilstand. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet er 73 % og reduseres til 63 % når det tas sammen med et standardmåltid.

Distribusjon

Montelukast er bundet til plasmaproteiner mer enn 99 %. 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 3A4 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 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 estimerer 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 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 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 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Natriumlaurylsulfat

Laktosemonohydrat

Hydroksypropylcellulose

Pregelatinisert maisstivelse

Natriumstivelseglykolat (mais) type A

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Opadry 20A23676 gult som inneholder

Hydroksypropylcellulose

Hypromellose

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

Rødt jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium-aluminium blisterpakninger:

Montelukast Teva 10 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelig i pakninger med 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 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. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

07-4673

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15.10.2008
Dato for siste fornyelse: 07.05.2013

10. OPPDATERINGSDATO

15.12.2021