FASS

Montelukast Teva

Teva

Granulat 4 mg

(vitt till benvitt)

Leukotrienreceptorantagonist

Aktiv substans:

Montelukast

ATC-kod:

R03DC03

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-03-08.

Indikationer

Montelukast granulat är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos barn från 6 månader till 5 års ålder med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka ”vid behovsmedicinering” med kortverkande beta-agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast granulat kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn från 2 år till 5 års ålder med lindrig kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt Dosering).

Montelukast granulat är också indicerat som profylax vid astma hos barn från 2 år och äldre där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Dosering

Detta läkemedel skall ges till barn under överinseeende av en vuxen. Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6 månader till 5 år är en dospåse 4 mg granulat dagligen till kvällen. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp. Data från kliniska studier med avseende på effekt hos barn i åldern 6 månader till 2 år med kronisk astma är begränsad. Patienter ska utvärderas med avseende på behandlingssvar efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Behandlingen ska avslutas om ingen effekt ses. Montelukast 4 mg granulat är en läkemedelsformulering som inte rekommenderas för barn yngre än 6 månader.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av montelukast på parametrar för

astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådas att fortsätta ta montelukast även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma.

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion eller med mild-måttlig grad av nedsatt leverfunktion. Data för patienter med gravt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Montelukast granulat som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma
Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma. Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn i 2 till 5 års ålder med lindrig kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt Indikationer). Enligt definition förekommer astmasymtom mer än en gång per vecka men mindre än en gång per dag med nattliga symtom mer än två gånger per månad och mindre än en gång per vecka vid lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis inom en månad) ska behovet av tillägg eller byte av antiinflammatorisk behandling övervägas i enlighet med trappan i rekommendationerna för astmabehandling. Patienternas astmakontroll bör följas upp regelbundet.

Montelukast granulat som profylaktisk behandling av astma hos barn i åldern 2 till 5 år då den huvudsakliga komponenten är ansträngningsutlöst bronkkonstriktion

Hos barn i åldern 2 till 5 år kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara den huvudsakliga manifestationen av kronisk astma som kräver behandling med inhalationssteroider. Patienter ska utvärderas efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Om tillfredsställande effekt inte har uppnåtts ska tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.

Behandling med montelukast granulat i förhållande till andra astmabehandlingar
När montelukast granulat används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider bör en övergång till behandling med enbart montelukast granulat göras med försiktighet (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Pediatrisk population
Ge inte Montelukast granulat till barn yngre än 6 månader. Säkerhet och effekt för Montelukastgranulat för barn yngre än 6 månader har inte fastställts.

Administreringssätt
Oral användning.

Montelukast granulat kan ges antingen direkt i munnen eller blandat med en sked kall eller rumstempererad lättuggad mat (t.ex. äppelmos, glass, morötter eller ris). Dospåsen ska inte öppnas förrän den ska användas. Efter att dospåsen öppnats ska hela dosen av montelukast granulat ges genast (inom 15 minuter). Om montelukast granulat blandats med mat får blandningen inte sparas för framtida användning. Montelukast granulat ska inte

lösas upp i vätska före administrering. Vätska får dock ges efter administrering. Montelukast granulat kan ges utan hänsyn till tidpunkt för intag av mat.

Andra tillgängliga styrkor/läkemedelsformer
10 mg filmdragerade tabletter finns för vuxna och ungdomar i åldern 15 år och äldre.
5 mg tuggtabletter finns för barn i åldern 6 till 14 år.
4 mg tuggtabletter finns som en alternativ läkemedelsform för barn i åldern 2 till 5 år.

Varningar och försiktighet

Diagnosen kronisk astma hos mycket små barn (6 månader till 2 år) ska ställas av barnläkare eller lungläkare.

Patienterna ska instrueras att aldrig använda peroral montelukast för behandling av akuta astmaattacker och att ha med sig den vanliga nödvändiga medicineringen för detta ändamål. Om en akut astmaattack inträffar, ska kortverkande inhalationsbetaagonister användas. Patienterna ska rådfråga sin läkare så fort som möjligt om behovet av kortverkande betaagonister överstiger det vanliga.

Montelukast får inte användas för att plötsligt ersätta inhalationskortikosteroider eller orala kortikosteroider.

Det finns inga data från läkemedelsstudier som demonstrerar att dosen av orala kortikosteroider kan minskas vid samtidig användning av montelukast.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med läkemedel mot astma , inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med

kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, en sjukdom som ofta behandlas med systemisk kortikosteroid-behandling. Dessa fall har ibland, satts i samband med en dosminskning eller avslutande av oral kortikosteroid -behandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism inte har fastställts ska läkare vara uppmärksamma på om deras patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, försvårade lungsymtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som får dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyra-utlöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller annan antiinflammatorisk terapi (NSAID) även under behandlingen med montelukast.

Neuropsykiatriska händelser såsom beteendeförändringar, depression och suicidalitet har rapporterats i alla åldersgrupper som tar montelukast (se avsnitt Biverkningar). Symtomen kan vara allvarliga och fortsätta om behandlingen inte avbryts. Behandlingen med montelukast bör därför avbrytas om neuropsykiatriska symtom uppstår under behandlingen. Patienter och/eller vårdgivare ska rådas att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.

Hjälpämnen

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid profylax och kronisk behandling av astma . I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/l), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC-värdet för montelukast minskade med cirka 40 % hos patienter som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 ska försiktighet iakttas speciellt hos barn vid samtidig administrering av montelukast och läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 och 2C9 bl.a. fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In vitro studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras via CYP 2C8) visade dock att montelukast inte hämmar CYP 2C8 *in vivo.* Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

In vitro-studier har visat att montelukast är ett substrat av CYP 2C8, och i en mindre signifikant omfattning, av 2C9 och 3A4. I en klinisk läkemedelsinterationsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare av både CYP 2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen av montelukast 4,4-faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast är

nödvändig vid samtidig administrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP 2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

Baserat på *in vitro* data, förväntas inte kliniskt viktiga läkemedelsinteraktioner med mindre potenta hämmare av CYP 2C8 (t ex trimetoprim). Samtidig administrering av montelukast med itrakonazol, en potent hämmare av CYP 3A4, gav ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

Graviditet

Djurstudier har inte påvisat några tecken på skadliga effekter på graviditet eller embryofetal utveckling.

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva kohort-studier med användning av montelukast hos gravida kvinnor som utvärderat större fosterskador har inte fastställt en läkemedelsrelaterad risk. Tillgängliga studier har metodologiska begränsningar inklusive liten provstorlek, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper.

Montelukast får användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Studier med råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjölk (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det är inte känt om montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Montelukast granulat får användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

Trafik

Montelukast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock har dåsighet och yrsel rapporterats.

Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska studier på patienter med kronisk astma enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar, 15 år och äldre
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn i åldrarna 6 till 14 år
- 4 mg tuggtabletter hos 851 barn i åldrarna 2 till 5 år
- 4 mg granulat hos 175 barn i åldrarna 6 månader till 2 år.

Montelukast har utvärderats i en klinisk studie på patienter med intermittent astma som följer:

- 4 mg granulat och tuggtabletter i 1 038 barn i åldrarna 6 månader till 5 år.

I studier med patienter behandlade med montelukast har följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterats som vanliga (≥1/100, <1/10) och med en högre incidens än hos patienter behandlade med placebo:

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12-veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)	Barn 2 till 5 år (en 12-veckors studie; n=461) (en 48-veckors studie n=278)	Barn 6 månader till 2 år (en 6-veckors studie; n=175)
Centrala och perifera nerv systemet	huvudvärk	huvudvärk		hyperkinesi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum				astma
Magtarmkanalen	buksmärta		buksmärta	diarré
Hud och subkutan vävnad				eksematös dermatit, hud utslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			törst	

Säkerhetsprofilen förändrades inte under långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, där vuxna behandlats i upp till 2 år och barn i åldern 6 till 14 år i upp till 12 månader.

Kumulativt behandlades 502 barn i åldern 2 till 5 år med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader och 534 barn i minst 12 månader. Vid långtidsbehandling förändrades inte säkerhetsprofilen i den här patientgruppen heller.

Säkerhetsprofilen för barn mellan 6 månaders och 2 års ålder förändrades inte vid behandling i upp till 3 månader.

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats efter godkännandet listas efter organsystem och biverkningar i tabellen nedan. Frekvenser har uppskattats från relevanta kliniska studier.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	övre luftvägsinfektion †	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	ökad blödningstendens	Sällsynta
	trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Psykiska störningar	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor§)	Mindre vanliga
	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic	Sällsynta
	hallucinationer, förvirring, suicidala tankar och beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se	Mycket sällsynta
	avsnitt Varningar och försiktighet),	

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
	pulmonell eosinofili	
Magtarmkanalen	diarré‡, illamående‡, kräkningar‡	Vanliga
	muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	förhöjda leverenzymer (ALAT och ASAT)	Vanliga
	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	utslag‡	Vanliga
	blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	angioödem	Sällsynta
	erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	feber‡	Vanliga
	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000).		

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
† Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.		
‡ Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.		
§ Frekvens: Sällsynta		

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I studier som räckt 22 veckor har montelukast getts till vuxna patienter med kronisk astma i doser på upp till 200 mg/dag och i korttidsstudier (cirka en vecka) i doser på upp till 900 mg/dag utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdosering med montelukast har rapporterats sedan preparatet godkänts för försäljning och i kliniska studier. Bland

dessa finns rapporter om vuxna och barn som tagit doser upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna och hos barn. Inga biverkningar förekom i de flesta överdoseringsrapporterna.

Symtom på överdosering

De vanligaste biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och utgörs av buksmärta, sömnighet, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet.

Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig gällande behandling av överdosering av montelukast.

Det är inte känt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4, LTD_4, LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och som orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett läkemedel som verkar efter oralt intag och som binds med hög affinitet och selektivitet till $CysLT_1$-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalation av LTD_4 i doser som inte är högre än 5 mg.

Bronkdilatation konstaterades inom 2 timmar efter oral administrering. Den bronkdilaterande effekten av betaagonister var additiv till den effekt som montelukast åstadkom. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion som orsakades av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos vuxna patienter och barn jämfört med placebo. I en separat studie minskade montelukast signifikant mängden eosinofiler i luftvägarna (då sputum mättes). Hos vuxna och barn i åldern 2 till 14 år minskade montelukast antalet eosinofiler i perifert blod jämfört med placebo samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier med vuxna jämfördes montelukast 10 mg en gång dagligen med placebo och signifikanta förbättringar konstaterades i morgon-FEV_1-värdet (10,4 % vs 2,7 % förändring jämfört med utgångsvärdet), och i toppflödeshastigheten på förmiddagen (peak expiratory flow rate=PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min förändring jämfört med utgångsvärdet), samt en signifikant minskning av den totala användningen av betaagonister (-26,1 % vs -4,6 % förändring jämfört med utgångsvärdet) konstaterades också.

Förbättringen av astmasymtomen dagtid och nattetid som patienterna själv rapporterade var också signifikant bättre än för placebo.

Studier som gjorts med vuxna patienter visade att montelukast kan öka den kliniska effekten av inhalationskortikosteroider (den procentuella ändringen från utgångsvärdet för inhalationsbeklometason och montelukast vs beklometason, motsvarande FEV_1-värden: 5,43 % vs 1,04 %; användningen av betaagonister: -8,70 % vs 2,64 %). Vid jämförelse med inhalationsbeklometason (200 µg två gånger dagligen givet med spacer) gav montelukast en snabbare initialrespons, trots att beklometason under hela den 12 veckor långa studien gav en genomsnittligt högre behandlingseffekt (procentuell FEV_1-ändring jämfört med utgångsvärdet för montelukast vs beklometason: 7,49 % vs 13,3 %; användning av betaagonist: -28,28 % vs -43,89 %). Jämfört med beklometason var det emellertid en högre procentuell andel av patienterna som behandlades med montelukast som uppnådde liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna som behandlades med beklometason uppnådde en förbättring på FEV_1-värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma behandlingssvar).

Pediatrisk population

I en 8-veckors studie med barn i åldern 6 till 14 år förbättrade montelukast 5 mg en gång dagligen signifikant andningsfunktionen jämfört med placebo (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % förändring jämfört med utgångsvärde; förmiddags PEFR-värdet var 27,9 l/min vs

17,8 l/min förändring jämfört med utgångsvärdet) och minskade användningen av betaagonister vid behov (-11,7 % vs +8,2 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månadersstudie jämfördes effekten av montelukast med flutikason givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6 till 14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), d.v.s. det primära effektmåttet. I genomsnitt ökade andelen RFD från 61,6 till 84,0 i montelukastgruppen och från 60,9 till 86,7 i flutikasongruppen under den 12-månadersperiod som behandlingen pågick. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i procentandelen RFD var statistiskt signifikant; (-2,8 95 % med ett KI på -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen för att inte vara kliniskt underlägsen. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden:

- FEV_1 ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i FEV_1 var -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var 0,6 % i montelukastgruppen och 2,7 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende

medelvärde (LS) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV_1 var signifikant; -2,2 % med ett 95 % KI på -3,6; -0,7.

- Procentandelen dagar med beta-agonistanvändning minskade från 38,0 till 15,4 i montelukastgruppen och från 38,5 till 12,8 i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för procentandelen dagar med beta-agonistanvändning var signifikant; 2,7 med ett 95 % KI på 0,9; 4,5.
- Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratiot var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84).
- Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3 % med ett 95 % KI på 2,9; 11,7.

I en 12-veckors placebokontrollerad studie med barn i åldern 2 till 5 år förbättrade montelukast 4 mg en gång dagligen kontrollparametrarna för astma jämfört med placebo, oberoende av samtidig kontrollbehandling (inhalerade/nebuliserade kortikosteroider eller inhalerad/nebuliserad natriumkromoglikat). Sextio procent av patienterna använde inte någon annan kontrollbehandling. Montelukast förbättrade dagsymtom (inklusive hosta, pipande andning, andningssvårighet och aktivitetshämning)

samt nattsymtom jämfört med placebo. Montelukast minskade även användning av behovsmedicinering med beta-agonister och akut steroidbehandling för försämrad astma jämfört med placebo. Patienter behandlade med montelukast hade fler dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhölls efter första dos en.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie med barn i åldern 2 till 5 år med lindrig astma med episoder av försämring (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant (p≤0,001) antalet exacerbationsepisoder per år jämfört med placebo (1,60 respektive 2,34 episoder). [Exacerbationsepisod definierad som ≥3 på varandra följande dagar med symtom som krävde betaagonist eller kortikosteroidbehandling (given peroralt eller som inhalation) eller sjukhusvistelse p.g.a. astma]. Minskningen av antalet exacerbationsepisoder per år var 31,9 % med ett 95 % KI på 16,9, 44,1.

Effekt av montelukast hos barn i åldern 6 månader till 2 år baseras på extrapolering av den påvisade effekten hos barn från 2 år och äldre med astma samt liknande farmakokinetiska data, såväl som på antagandet att sjukdomsförloppet, patofysiologin och läkemedlets effekt huvudsakligen liknar varandra i dessa populationer.

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie med vuxna (maximal minskning av FEV_1 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för

placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under hela den 12 veckor långa studieperioden.

Reduktion av EIB påvisades också i en korttidsstudie med barn i åldern 6 till 14 år (maximal sänkning av FEV_1 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet en gång dagligen.

För aspirinkänsliga astmapatienter som samtidigt tog inhalationskortikosteroider och/eller orala kortikosteroider resulterade behandling med montelukast jämfört med placebo i en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV_1 8,55 % vs -1,74 % förändring jämfört med utgångsvärde och en reduktion av den totala användningen av betaagonister -27,78 % vs 2,09 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

Farmakokinetik

Absorption
Montelukast absorberas snabbt efter oral administrering. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och C_{max} påverkas inte av en standardmåltid. Säkerhet och effekt påvisades i kliniska studier där den filmdragerade tabletten på 10 mg gavs oberoende av tidpunkt för matintag.

För tuggtabletten på 5 mg, uppnås C_{max} inom 2 timmar efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är 73 % och värdet sjunker till 63 % vid standardmåltider.

Då tuggtabletten på 4 mg administreras till barn i åldern 2 till 5 år i fastande tillstånd, uppnås C_{max} inom 2 timmar efter administrering . Medel-C_{max} är 66 % högre medan medel-C_{min} är lägre än hos vuxna som tar en 10 mg tablett.

Formuleringen 4 mg granulat är bioekvivalent med 4 mg tuggtablett vid administrering till vuxna i fastande tillstånd. Hos barn mellan 6 månader och 2 års ålder uppnås C_{max} 2 timmar efter administrering av 4 mg granulatet. C_{max} är nästan 2 gånger högre än hos vuxna som får en 10 mg tablett. Samtidig administrering av äppelmos eller en standardmåltid med högt fettinnehåll med granulatformuleringen hade ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för montelukast baserat på AUC (1225,7 respektive 1223,1 ng*h/ml för administrering med respektive utan äppelmos samt 1191,8 respektive 1148,5 ng*h/ml med eller utan en standardmåltid med högt fettinnehåll).

Distribution
Montelukast är i hög grad, >99 %, bundet till proteiner i plasmat. Distributionsvolymen för montelukast vid steady-state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier med råtta där radioaktivt märkt montelukast gavs tyder på minimal passage över blodhjärnbarriär en. Vidare var koncentrationen av radioaktivt märkt material minimal i alla andra vävnader 24 timmar efter administrering.

Metabolism
Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser kunde plasmakoncentrationer för montelukastmetaboliterna inte uppmätas vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonazol, en hämmare av CYP 3A4, inte ändrar farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på *in vitro* resultat från humana levermikrosomer hämmar inte
terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering
Plasmaclearance för montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en oral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i feces samlad under 5 dagar och <0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av oral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer
Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Studier med patienter med nedsatt njurfunktion har inte gjorts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan, torde ingen dosjustering behövas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det

finns inga farmakokinetiska data om montelukast hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score >9).

Vid höga doser montelukast (20- och 60-gånger den rekommenderade dosen för vuxna) sågs en minskning av plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen 10 mg en gång dagligen.

Prekliniska uppgifter

I toxicitetsstudier med djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i ALAT, glukos, fosfat och triglycerider i serum. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa uppstod vid doser som gav >17 gånger den systemiska exponering som erhålls vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (>232 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade montelukast inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen mer än 24-faldigt. I fertilitetsstudien med honråttor noterades en lätt minskning i ungarnas kroppsvikt vid 200 mg/kg/dag (>69 gånger den kliniska systemiska exponeringen). I studier med kaniner sågs en ökad incidens av ofullständig förbening jämfört med samtida kontrolldjur vid systemisk exponering (>24 gånger den kliniska systemiska exponeringen). Inga missbildningar sågs hos råttor. Man har påvisat att montelukast passerar placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium på upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m^2 till mus respektive 30 000 mg/m^2 till råtta) som var

den högsta försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen för vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast har inte visat sig vara fototoxiskt för mus vid exponering för UVA, UVB eller synligt ljusspektra i doser på upp till 500 mg/kg/dag (cirka >200 gånger på basis av systemisk exponering).

Montelukast var inte mutagent i *in vitro* och *in vivo* tester, och inte heller tumörframkallande hos gnagare.

Innehåll

En dospåse innehåller: Montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast, mannitol (Pearlitol 50C), hydroxipropylcellulosa (Klucel LF), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.
Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Granulat 4 mg (vitt till benvitt)
28 dospåsar dospåse, 267:25, F