

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Krka 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg montelukastia (montelukastinatriumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 81,94 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Aprikoosinvärinen, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen kalvopäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Krka on tarkoitettu astman lisähoidoksi potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla  $\beta$ -agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman kliinistä hoitotasapainoa. Montelukast Krka voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

Montelukast Krka on tarkoitettu myös astman estohoitoon tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelu vuorokausiannos aikuisille ja 15 vuotta täyttäneille nuorille, joilla on astma tai astma ja samanaikainen kausiluonteinen allerginen nuha, on yksi 10 mg:n tabletti illalla.

##### Yleissuosituks

Montelukast Krka -valmisteen hoitovaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Montelukast Krka -valmiste voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Montelukast Krka -hoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana. Montelukast Krka -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältävien valmisteiden kanssa.

lääkkäiden potilaiden, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole tietoja. Annostus on sama sekä miehille että naisille.

Montelukast Krka -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Montelukast Krka voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

*Inhaloitavat kortikosteroidit:* Montelukast Krka -hoitoa voidaan käyttää lisälääkkeenä potilaille, joilla inhaloitavat kortikosteroidit yhdessä tarpeen mukaan käytettävien lyhytvaikutteisten  $\beta$ -agonistien kanssa eivät riitä pitämään astman oireita riittävästi hallinnassa. Inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti vaihtaa Montelukast Krka -valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

Montelukast Krka 10 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää alle 15-vuotiaiden lasten hoitoon. Montelukast Krka 10 mg:n kalvopäällysteisten tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

6–14-vuotiaille lapsille on saatavana 5 mg:n purutabletit.

2–5-vuotiaille lapsille on saatavana 4 mg:n purutabletit.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilaalle on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen astma-kohtausten hoitoon tarkoitettu lääke nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen ilmaantuessa on käytettävä lyhytvaikutteista inhaloitavaa  $\beta$ -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista  $\beta$ -agonistia, hänen on otettava mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa äkillisesti montelukastivalmisteeseen.

Siitä ei ole tutkimustietoa, voidaanko tablettimuotoisen kortikosteroidin annosta pienentää, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastihoitoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on edelleen vältettävä asetyylisalisyylihappoa ja muita ei-steroidirakenteisia anti-inflammatorisia lääkkeitä.

Montelukast Krka -valmistetta käyttävillä aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on raportoitu neuropsykiatrisia haittatapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaiden ja lääkäreiden on oltava valppaina neuropsykiatristen haittatapahtumien varalta. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia tapahtuu. Lääkärin on arvioitava huolellisesti Montelukast Krka -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

**Neuropsykiatrisia haittatapahtumia, kuten käyttäytymisen muutoksia, masennusta sekä itsemurha-ajatuksia ja -käyttäytymistä on raportoitu kaikilla montelukastia käyttävillä ikäryhmillä (ks. kohta 4.8). Oireet voivat olla vakavia ja jatkua jos hoitoa ei lopeteta. Siksi montelukastihoidon lopettaminen on lopetettava jos neuropsykiatrisia haittatapahtumia ilmenee hoidon aikana. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava olemaan valppaina neuropsykiatristen haittatapahtumien varalta ja ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia käytöksessä tapahtuu.**

#### *Erityistietoa apuaineista*

Montelukast Krka sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Kliiniseen käyttöön suositellulla montelukastiannoksella ei ollut lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuusikäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni noin 40 % samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, CYP2C8 ja CYP2C9 -entsyymien välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromien CYP 3A4, CYP2C8 ja CYP2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin CYP 2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiassa sytokromin CYP 2C8 välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti kuitenkin, ettei montelukasti estä sytokromia CYP 2C8 *in vivo*. Montelukastin ei siksi odoteta muuttavan merkittävästi tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitatsoni ja repaglinidi) metaboliaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin CYP 2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin sytokromien CYP 2C9 ja CYP 3A4 substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä sytokromin CYP 2C8 että CYP 2C9 estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta sytokromin CYP 2C8 estäjää, montelukastin annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkärin on huomioitava että haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän.

*In vitro* -tulosten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä lääkeinteraktioita vähemmän voimakkaiden sytokromin CYP 2C8 estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva sytokromin CYP 3A4 estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa haitallisista vaikutuksista raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Raskaana olevien naisten montelukastin käyttöä selvittäneistä, julkaistuista prospektiivisista ja retrospektiivisistä seurantatutkimuksista saatavilla olevat tiedot eivät osoittaneet lääkkeeseen liittyvää riskiä, kun arvioitiin merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia. Olemassa oleviin tutkimuksiin liittyi metodologisia rajoituksia, kuten pieni otoskoko, joissain tapauksissa tiedon kerääminen jälkikäteen, sekä epäjohdonmukaiset vertailuryhmät.

Montelukast Krka -valmistetta voi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

#### Imetys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyvätkö montelukasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Montelukast Krka -valmistetta voi käyttää imetyksen aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Montelukast Krka -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

### 4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta astmapotilasta.
- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1750 iältään 6–14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla astmapotilailla yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat</b> (kaksi 12 viikon mittaista tutkimusta, n = 795)	<b>Lapsipotilaat 6–14-vuotiaat</b> (yksi 8 viikon mittainen tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon mittaista tutkimusta, n = 615)
Hermosto	Päänsärky	Päänsärky
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu	

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle määrälle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin aina kahteen vuoteen asti ja 6–14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä jatkettiin aina 12 kuukauteen asti.

#### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tuleamisen jälkeen, on lueteltu alla elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina ja erityisiä haittavaikutustermejä käyttäen. Esiintyvyys on arvioitu relevantteihin kliinisiin tutkimuksiin perustuen.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintyvyys*</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Infektiot	Hyvin yleinen	ylähengitystieinfektiot†
Veri ja imukudos	Harvinainen	lisääntynyt

		verenvuototaipumus
	Hyvin harvinainen	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia
	Hyvin harvinainen	eosinofiilien infiltraatio maksaan
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )
	Harvinainen	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire
	Hyvin harvinainen	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireisen häiriön oireet, änkytys
Hermosto	Melko harvinainen	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset
Sydän	Harvinainen	sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	nenäverenvuoto
	Hyvin harvinainen	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	keuhkoeosinofilia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli <sup>‡</sup> , pahoinvointi <sup>‡</sup> , oksentelu <sup>‡</sup>
	Melko harvinainen	suun kuivuminen, dyspepsia
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen
	Hyvin harvinainen	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	ihottuma <sup>‡</sup>
	Melko harvinainen	mustelmat, nokkosihottuma, kutina
	Harvinainen	angioedeema
	Hyvin harvinainen	kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	kasteluhäiriö lapsilla
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume <sup>‡</sup>
	Melko harvinainen	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus
*Esiintyvyys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa		

raportoitujen tapausten määrän perusteella: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

† Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

‡ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

§ Esiintyvyys: Harvinainen

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu aikuispotilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia aikuis- ja lapsipotilaiden turvallisuusprofiilin kanssa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

#### Yliannostuksen oireet

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

#### Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Ei tiedetä, poistuuko montelukasti elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut systeemisesti käytettävät ahtauttavien hengitystiesairauksien lääkkeet, Leukotrienireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03.

#### Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota

edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT (CysLT<sub>1</sub>)-reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieenivälitteisiä vaikutuksia ovat mm. keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen. Allergisessa nuhassa nenän limakalvosta vapautuu kysteinyylileukotrienejä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieneille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT<sub>1</sub>-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD<sub>4</sub>:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV<sub>1</sub>-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi β-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV<sub>1</sub>-arvo 5,43 % ja 1,04 %, β-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV<sub>1</sub>-arvo 7,49 % ja 13,3 %, beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV<sub>1</sub>-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Montelukastia arvioitiin kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden hoidossa kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin astmaa sairastaville aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille potilaille, joilla oli myös kausiluonteinen allerginen nuha. Tutkimuksessa 10 mg:n montelukastitabletti kerran vuorokaudessa annettuna paransi tilastollisesti merkittävästi päivittäisten nuhaoireiden pistemäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Päivittäisten nuhaoireiden pistemäärä on päivällä esiintyvien nenäoireiden pistemäärän (keskimääräinen nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, aivastelu ja nenän kutina) ja yöllä esiintyvien oireiden pistemäärän (keskimääräinen nenän tukkoisuus herätessä, nukahtamisvaikeudet ja heräileminen yöllä) keskiarvo. Potilaiden ja lääkäreiden kokonaisarviot allergisen nuhan vaikeusasteesta olivat merkittävästi paremmat lumelääkehoitoon verrattuna. Montelukastin tehon selvittäminen astman hoidossa ei ollut tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg

montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (FEV<sub>1</sub>: muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

Aikuisilla tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkittävästi (FEV<sub>1</sub>-arvon pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni lapsipotilailla tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyylihalasylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkittävästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV<sub>1</sub>: muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %, beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) saavutetaan paastonneella aikuisella kolmen tunnin kuluttua (T<sub>max</sub>) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiateria ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C<sub>max</sub>-arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Paastonneen aikuisen plasmassa saavutetaan C<sub>max</sub> kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakiotaerian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

### Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 8–11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

### Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä laajasti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla havaintorajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

### Eliminaatio

Terveiden aikuisten montelukastin puhdistuma plasmasta on keskimäärin 45 ml/min. Kun



koehenkilöille annettiin radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos suun kautta, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

#### Potilaaseen liittyvät tekijät

Läkkäiden potilaiden tai lievää tai keskivaiketta maksan vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoiduvat sapen mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille suositeltuun annokseen verrattuna) on havaittu vähentävän plasman teofylliiniipitoisuutta. Tätä vaikutusta ei ole havaittu käytettäessä suositeltua annosta, 10 mg kerran vuorokaudessa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, luonteeltaan ohimeneviä biokemiallisia muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljeneritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisillä annoksilla, jotka ylittivät kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotille annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kanineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrollieläimiin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisillä annoksilla, jotka olivat yli 24-kertaisia kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalia poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukastin on osoitettu läpäisevän istukan ja erittyvän emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m<sup>2</sup> hiirelle ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg:n painoinen aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus), montelukastia ei todettu fototoksiseksi hiirille UVA-, UVB- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

Montelukasti ei ollut mutageeninen tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* eikä se aiheuttanut kasvaimia jrsijöille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosajauhe  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Propyleeniglykoli

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC//Al): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia pahvipakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23521

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.09.2008/ 05.05.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.12.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Krka 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg montelukast (som montelukastnatrium).

#### Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 81,94 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

De filmdragerade tabletterna är aprikosfärgade, runda, svagt bikonvexa tabletter med avfasade kanter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Krka är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll av behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande  $\beta$ -agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman. Hos de astmatiska patienter där Montelukast Krka är indicerat för astma, kan Montelukast Krka även ge symtomatisk lindring vid säsongsbunden allergisk rinit.

Montelukast Krka är också indicerat som profylax vid astma där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar, 15 år och äldre med astma eller med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit, är en 10 mg tablett dagligen till kvällen.

##### Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Montelukast Krka på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Montelukast Krka kan tas med eller utan mat. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast Krka även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma. Montelukast Krka ska inte användas samtidigt med andra produkter som innehåller samma aktiva substans, montelukast.

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

##### Behandling med Montelukast Krka i förhållande till andra astmabehandlingar

Montelukast Krka kan läggas till en patients befintliga behandlingsregim.

*Inhalationssteroider:* Behandling med Montelukast Krka kan användas som tilläggsbehandling för patienter när inhalationssteroider och behovsmedicinering med kortverkande  $\beta$ -agonister inte ger tillräcklig klinisk kontroll. Montelukast Krka får inte abrupt ersätta inhalationssteroider (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrik population*

Ge inte Montelukast Krka 10 mg filmdragerade tabletter till barn yngre än 15 år. Säkerhet och effekt för montelukast 10 mg filmdragerade tabletter för barn yngre än 15 år har inte fastställts.

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn 6-14 år.

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn 2-5 år.

#### Administreringssätt

Oral användning

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienterna skall uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål. Om ett akut anfall inträffar skall en kortverkande  $\beta$ -agonist för inhalation användas. Patienterna skall kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer av kortverkande  $\beta$ -agonister än vanligt.

Montelukast bör inte abrupt ersättas med inhalede eller perorala kortikosteroider.

Det finns inga data som visar att den orala kortikosteroiddosen kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

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, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska kortikosteroider. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism inte har fastställts, ska läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom skall utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyraulöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) under behandlingen med montelukast.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats hos vuxna, ungdomar, och barn som använt Montelukast Krka (se avsnitt 4.8). Patienter och läkare ska vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser. Patienter och/eller vårdgivare ska instrueras att meddela sin läkare om dessa förändringar inträffar. Förskrivare ska noggrant utvärdera riskerna och fördelarna med fortsatt behandling med Montelukast Krka om sådana händelser inträffar.

**Neuropsykiatriska händelser såsom beteendeförändringar, depression och suicidalitet har rapporterats i alla åldersgrupper som tar montelukast (se avsnitt 4.8). 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 ne uropsykiatris ka händelser och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffar.**

#### *Viktig information om något innehållsämne*

Montelukast Krka innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, orala preventivmedel (etinylestradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast minskade med ca 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 skall försiktighet iakttas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 och 2C9 såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

*In-vitro* studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat som representerar läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom 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 läkemedelsinteraktionsstudie 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 co-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). Co-administrering av montelukast med itraconazol, en potent hämmare av CYP 3A4, gav ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen av montelukast.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Djurstudier har ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

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 Krka får användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt.

##### Amning

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Det är inte känt om montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa.

Montelukast Krka får användas under amning endast då det är absolut nödvändigt.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och ungdomar (15 år eller äldre) med astma.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och ungdomar (15 år eller äldre) med astma och säsongsbunden allergisk rinit.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 barn (6-14 år) med astma.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska studier som vanligt förekommande ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) hos patienter med astma som behandlades med montelukast och med en högre incidens än hos patienter som behandlades med placebo:

Organsystem	Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12-veckors studier; n=795)	Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk
Magtarmkanalen	buksmärtor	

Vid långtidsbehandling i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn mellan 6-14 års ålder, ändrades inte säkerhetsprofilen.

#### Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Frekvens*	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion†
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	ökad blödningstendens
	Mycket sällsynta	trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	överkänslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi
	Mycket sällsynta	hepatisk eosinofilinfiltration
Psykiska störningar	Mindre vanliga	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inkluderande aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor <sup>s</sup> )

	Sällsynta	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tics
	Mycket sällsynta	hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende (suicidalitet), tvångssymtom, stamning
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	yrsel, dåsigheit, parestesi/hypestesi, krampanfall
Hjärtat	Sällsynta	palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mindre vanliga	epistaxis
	Mycket sällsynta	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	pulmonell eosinofili
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré <sup>†</sup> , illamående <sup>‡</sup> , kräkningar <sup>‡</sup>
	Mindre vanliga	muntorrhet, dyspepsi
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda nivåer av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket sällsynta	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	utslag <sup>‡</sup>
	Mindre vanliga	blåmärken, urtikaria, pruritus
	Sällsynta	angioödem
	Mycket sällsynta	erythema nodosum, erythema multiforme
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramp
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	enures hos barn
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	feber <sup>‡</sup>
	Mindre vanliga	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem
*Frekvens: Definerad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ), Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ ), Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ ), Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).		
† 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

#### 4.9 Överdoser

I kroniska astmastudier har montelukast getts till vuxna patienter i doser upp till 200 mg/dag i 22 veckor och i korttidsstudier upp till 900 mg/dag i cirka en vecka utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande för marknadsföring och under kliniska studier med montelukast. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos.

#### Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

#### Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig angående behandling vid överdosering med montelukast. Det är okänt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga systemiska medel för obstruktiva luftvägssjukdomar, Leukotrienreceptorantagonister, ATC-kod: R03DC03.

#### 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 cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 ( $CysLT_1$ ) receptorn återfinns i luftvägarna hos människa (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och makrofager i luftvägarna) och på andra pro-inflammatoriska celler (inklusive eosinofiler och vissa myeloida stamceller). Cysteinylleukotriener har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk rinit. Leukotrienmedierade effekter vid astma är bronkkonstriktion, slemsekretion, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk rinit frisläpps cysteinylleukotriener från nässlemhinnan efter exponering av allergener. Detta gäller vid reaktioner under så väl tidig som sen fas och associeras med symtom på allergisk rinit. Intranasal stimulering med cysteinylleukotriener har visats öka motståndet i de nasala luftvägarna och ge symtom på nasal obstruktion.

#### Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett oralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till  $CysLT_1$ -receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av  $LTD_4$  vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten orsakad av en  $\beta$ -agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion på grund av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos vuxna och barn patienter. I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) samt i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

#### Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av  $FEV_1$  på morgonen (10,4 % vs 2,7 % förändring från utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min förändring från utgångsvärdet) och signifikant



minskat behov av total  $\beta$ -agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % förändring från utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalede kortikosteroider (% förändring från utgångsvärdet för inhalede beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs 1,04 %;  $\beta$ -agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalede beklometason (200  $\mu$ g två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs 13,3 %;  $\beta$ -agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV<sub>1</sub> på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

I en klinisk studie utvärderades montelukast med avseende på symptomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit. I studien visade montelukast 10 mg tabletter administrerat en gång dagligen signifikant förbättrade mätvärden på skalan för utvärdering av rinitssymtom dagtid (Daily Rhinitis Symptoms score), jämfört med placebo. Mätvärdet på skalan för utvärdering av rinitssymtom dagtid är ett medelvärde av skalan för nasala symptom dagtid (Daytime Nasal Symptoms score) (medelvärde av nästäppa, rinnsnuva, nysningar, klåda i näsan) och skalan för nattliga symptom (Night time symptoms score) (medelvärde av nästäppa vid uppvaknande, insomningssvårigheter och uppvaknande under nattetid). Globalt bedömde både läkare och patienter att den allergiska riniten förbättrades signifikant jämfört med placebo. Skattning av effekt på astma var inte ett primärt effektmått i denna studie.

I en 8-veckors studie med barn, 6 till 14 års ålder, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV<sub>1</sub> 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEF<sub>R</sub> på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med  $\beta$ -agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV<sub>1</sub> 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV<sub>1</sub> 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av EIB visades också i en korttidsstudie på barn (maximal sänkning av FEV<sub>1</sub> 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV<sub>1</sub> 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten i båda studierna demonstrerades vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos acetylsalicylsyrakänsliga astmatiska patienter med samtidig inhalations- och/eller oral kortikosteroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV<sub>1</sub> +8,55 % vs -1,74 % förändring från utgångsvärdet och minskning i total  $\beta$ -agonist användning -27,78 % vs +2,09 % förändring från utgångsvärdet).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter oral administrering. För den 10 mg filmdragerade tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C<sub>max</sub>) 3 timmar (T<sub>max</sub>) efter administrering åt vuxna som är fastande. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och C<sub>max</sub> påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten administrerades utan hänsyn till intag av föda.

För 5 mg tugtablettens uppnås  $C_{max}$  inom 2 timmar efter administrering till vuxna som är fastande. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

#### Distribution

Montelukast är över 99 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Dessutom var koncentrationerna av radioaktivt märkt material, 24 timmar efter administrering av dosen, minimala i alla andra vävnader.

#### Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra 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 levermikrosomer på människa 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 peroral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i avföring samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av peroral 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 lindrig till måttlig leverinsufficiens. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde en dosjustering inte vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med grav leverinsufficiens (Child-Pugh score > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger rekommenderad dos till vuxna), observerades en minskning i plasmakoncentrationen för teofyllin. Denna effekt sågs inte vid den rekommenderade dosen på 10 mg dagligen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, biokemiska förändringar av övergående natur i serum ALAT, glukos, fosfat och triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser > 17 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade montelukast inte fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. En lätt minskning i ungaras kroppsvikt noterades i fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen). I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontroldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid systemisk exponering > 24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visats passera placentabarriären och utsöndras i bröstmjolk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m<sup>2</sup> hos mus respektive 30 000 mg/m<sup>2</sup> hos råttor), vilket är den högsta

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

Montelukast visades inte vara fototoxiskt hos möss för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärnan:

Laktosmonohydrat

Cellulospulver

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

#### Filmdrageringen:

Hypromellos (E464)

Titandioxid (E171)

Talk

Propylenglykol

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, gul (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blister (OPA/Al/PVC//Al), förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 eller 200 filmdragerade tabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

23521

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

12.09.2008/05.05.2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

14.12.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).