

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Sandoz 4 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussillinen rakeita sisältää montelukastinatriumia vastaten 4 mg montelukastia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet

Valkoiset tai luonnonvalkoiset rakeet

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Sandoz on tarkoitettu astman lisähoidoksi 6 kuukauden – 5 vuoden ikäisille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa.

Montelukast Sandoz -valmistetta voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2–5-vuotiaille, lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukast Sandoz on tarkoitettu myös astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä lääkevalmiste on annettava lapsille vain aikuisen valvonnassa. Vuorokausiannos 6 kuukauden-5 vuoden ikäisille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n annospussi rakeita illalla. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle. Kroonista astmaa sairastaville 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisille lapsipotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tehoa koskevat tiedot ovat vähäiset. Montelukastihoidon vaste tulisi arvioida 2–4 viikon hoidon jälkeen. Hoito tulisi lopettaa, ellei vastetta ole. Montelukast Sandoz 4 mg:n rakeita ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille.

Antotapa

Montelukast Sandoz -rakeet voidaan antaa joko sellaisinaan suoraan suuhun tai ne voidaan sekoittaa lusikalliseen kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa (esim. omenasosetta, jäätelöä, porkkanaa tai riisiä). Annospussi tulee avata vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Koko Montelukast Sandoz –

raeannos on käytettävä välittömästi annospussin avaamisen jälkeen (15 minuutin kuluessa). Ruokaan sekoitettuja rakeita ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Montelukast Sandoz -rakeita ei ole tarkoitettu liuottamaan nesteeseen ennen käyttöä. Potilas saa kuitenkin juoda nestettä lääkkeen ottamisen jälkeen.

Ruokailuaikojia ei tarvitse ottaa huomioon Montelukast Sandoz -rakeiden antamisessa potilaalle.

Yleissuositukset: Montelukast Sandoz -valmisteen terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Montelukast Sandoz -lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä tytöille että pojille.

Montelukast Sandoz lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikettaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavilla 2–5-vuotiaille lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astman oireita useammin kuin kerran viikossa, mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa, mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaali. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava säännöllisesti.

Montelukast Sandoz –valmisteen käyttö astman estohoitoon 2–5-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen:

2–5-vuotiaille potilailla hengitettävää kortikosteroidihoitoa vaativa krooninen astma voi ilmetä pääasiassa rasituksen aiheuttamana keuhkoputkien supistumisena. Potilaiden tila on arvioitava 2–4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toisenlaista hoitoa.

Montelukast Sandoz- valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen:

Kun Montelukast Sandoz –valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroideja ei pidä vaihtaa äkillisesti kyseiseen valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

Aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti.

6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana 5 mg purutabletit.

2–5-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana myös toinen lääkemuoto, 4 mg purutabletit.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lastentautien erikoislääkärin tai keuhkosairauksien erikoislääkärin on vahvistettava kroonista astmaa koskeva diagnoosi, kun kyseessä on kaikkein nuorimpaan ikäryhmään kuuluva lapsi (6 kuukauden – 2 vuoden ikäiset).

Potilaalle tulee antaa ohjeeksi, että peroraalista montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen ilmaantuessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatiota lyhytvaikutteista beeta-agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa montelukastiin äkillisesti.

Tutkimustietoa ei ole olemassa mahdollisuudesta pienentää tablettimuotoisen kortikosteroidin annosta, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Straussin oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tavallisesti, joskaan ei aina, tapaukset ovat liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymänilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

Montelukastihoitoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on edelleen vältettävä asetyylisalisyylihappoa ja muita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä.

Neuropsykiatrisia häiritseviä tapahtumia, 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 montelukastihoito on lopetettava jos neuropsykiatrisia häiritseviä tapahtumia ilmenee hoidon aikana. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on neuvottava olemaan valppaina neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien varalta ja ohjeistettava ilmoittamaan lääkäriin, jos tällaisia muutoksia käytöksessä tapahtuu.

Montelukast Sandoz 4 mg rakeet sisältävät natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi 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. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkittävästi seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromin P3A4, P2C8 ja P2C9 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromien P3A4-, P2C8- ja CYP2C9-induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiiniä.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitasonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta muuttavan merkittävästi tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n substraatti ja vähemmässä määrin myös 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa tutkittiin montelukastia ja gemfibrotsiilia (joka on CYP 2C8:n ja 2C9:n estäjä), gemfibrotsiili nosti systeemisen montelukastialtistuksen 4,4-kertaiseksi. Montelukastiannosta ei tarvitse muuttaa rutiininomaisesti, kun lääkettä käytetään yhdessä gemfibrotsiilin tai muiden voimakkaiden CYP 2C8:n estäjien kanssa, mutta lääkärin on huomioitava, että haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän.

In vitro -tietojen perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä vuorovaikutuksia CYP 2C8:n vähemmän voimakkaiden estäjien kanssa (esim. trimetopriimi). Montelukastin samanaikainen käyttö itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP 3A4:n estäjä, ei kasvattanut systeemistä altistumista montelukastille merkittävästi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

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

Maaailmanlaajuisessa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu muutama epämuodostuma (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja epämuodostumien välillä.

Montelukast Sandoz -valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Käyttö imetyksen aikana

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö montelukasti äidinmaitoon.

Montelukast Sandoz -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukasti ei oletettavasti vaikuta potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut jatkuvaoireista astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha
- 5 mg purutabletit: noin 1 750 6-14-vuotiasta lapsipotilasta

- 4 mg purutabletit: 851 2-5-vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg rakeet: 175 6 kuukauden – 2 vuoden ikäistä lapsipotilasta

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 4 mg:n rakeet ja purutabletti: 1038 6 kuukauden - 5 vuoden ikäistä lapsipotilasta

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ja haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumelääkityillä potilailla:

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta, n = 795)	Lapsipotilaat 6–14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta, n = 615)	Lapsipotilaat 2–5-vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus, n = 461) (yksi 48 viikon tutkimus, n = 278)	Lapsipotilaat 6 kk–2 v (yksi 6 viikon tutkimus, n = 175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky	-	hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	-	-	-	astma
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	-	vatsakipu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudus	-	-	-	ekseemaattinen dermatiitti, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	-	-	jano	-

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

Yhteensä 502 2-5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

Kun 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden lääkitystä jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti, turvallisuusprofiili ei muuttunut.

Kokemukset lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
------------------------	-----------------------	--------------------------

Infektiot	Ylähengitystieinfektio [§]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyyshäiriöt mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	Eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen yliaktiivisuus (mukaan lukien ärtyneisyys, levottomuus, vapina [†])	Melko harvinainen
	Tarkkaavaisuushäiriöt, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	Hallusinaatiot, disorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsemurha-käyttäytyminen (suisidaalisuus), änkytys, pakko-oireinen häiriö	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4) keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli ^{§§} , pahoinvointi ^{§§} , oksentelu ^{§§}	Yleinen
	Suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	Seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	Hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio).	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^{§§}	Yleinen
	Mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
	Kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ^{§§}	Yleinen
	Voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintymistiheydet: määritetty kullekin haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden 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 ($< 1/10\,000$)</p> <p>[§] Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>^{§§} Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p>		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

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. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieenireseptorin salpaaja

ATC-koodi: R03DC03

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä ja aktivoiden eosinofiileja.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD₄:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta suun kautta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuisissa ja 2–14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV₁-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 merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin: FEV₁: 5,43 % ja 1,04 %; beeta-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: FEV₁: 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 FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 %:lla montelukastia saaneista potilaista vaste oli sama).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi merkitsevästi hengitystoimintaa plaseboon verrattuna (FEV₁-arvon muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamu-PEF-arvon muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä plaseboon verrattuna (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

6–14-vuotiaille lapsille, joilla oli lievä krooninen astma, tehtiin 12 kuukautta kestänyt tutkimus, jossa verrattiin montelukastin tehoa inhaloitavaan flutikasoniin. Tässä tutkimuksessa montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun mitattiin ensisijaisen päätetapahtuman eli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntymistä, jolloin ei tarvittu muuta astman hoitoa (rescue-free days, RFDs). RFD:ien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 %:sta 84,0 %:iin ja flutikasoniryhmässä 60,9 %:sta 86,7 %:iin keskimäärin 12 kuukauden hoitajakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD:ien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta etukäteen määritetyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitajakson aikana:

- FEV₁-arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV₁-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV₁-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).

- Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,0:sta 15,4:än ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:an. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa (niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia) oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).
- Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti päivystyksessä tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 % ja flutikasoniryhmässä 25,6 %. Kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).
- Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

2–5-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitoehdosta (inhaloitua kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglykaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoitoa. Montelukasti paransi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitys vaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita plaseboon verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä ja kortikosteroidivääläkitystä plaseboon verrattuna. Potilailla, jotka saivat montelukastia, oli enemmän oireettomia päiviä kuin plaseboa saavilla potilailla. Hoitovaste saatiin aikaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 2–5-vuotiaita lapsipotilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkitsevästi ($p \leq 0,001$) astman pahenemisvaiheiden vuosittain määrää plaseboon verrattuna (1,60 pahenemisvaihetta montelukastilla ja 2,34 plasebolla), (astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa [suun kautta annettavaa tai hengitettävää] tai sairaalahoitoa astman vuoksi). Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Plasebokontrolloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisiä lapsipotilaita, joilla oli jaksoittain oireita aiheuttava astma, mutta ei jatkuvaoireista astmaa. Potilaat saivat montelukastihoitoa 12 kuukauden ajan joko 4 mg kerran vuorokaudessa tai 12 vuorokauden pituisina hoitosarjoina, joista kukin aloitettiin jaksoittaisten oireiden alkaessa. Montelukastia 4 mg saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä ei todettu eroa astmakohtaukseen johtaneiden astmajaksojen määrässä. Astmakohtaus määriteltiin astmajaksoksi, joka vaati joko terveydenhuollon palveluiden käyttämistä, kuten päivystyskäyntiä lääkärin vastaanotolla, ensiavussa tai sairaalassa, tai kortikosteroidihoitoa suun kautta, laskimoon tai lihakseen annettuna.

Montelukastin kaksivuotiaisiin ja sitä vanhempiin astmapotilaisiin todetun tehokkuuden perusteella lääkkeen on päätelty olevan tehokas myös 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa, sillä farmakokinetiikka on samankaltainen, ja lisäksi taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutus oletetaan pääosin samankaltaisiksi kummassakin ikäryhmässä.

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin pään lähtöarvosta

44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rastituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyliisilyihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkittävästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (FEV₁: muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %; beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen:

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

Paastonneen aikuisen plasmassa saavutetaan C_{max} kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 prosenttiin.

Kun paastonneille 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on annettu 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % korkeampi, mutta keskimääräinen C_{min} alempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg tabletin.

Paastonneissa aikuisissa 4 mg raevalmiste ja 4 mg:n purutabletti ovat bioekvivalentteja. 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsipotilailla C_{max} saavutetaan kahden tunnin kuluttua 4 mg:n raevalmisteen antamisesta. C_{max} on lähes kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg tabletin. Raevalmisteen antamisella omenasoseen tai runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta montelukastin farmakokineetiikkaan (AUC-arvo 1225,7 ng·h/ml omenasoseen kanssa ja 1223,1 ng·h/ml ilman omenasosetta; AUC-arvo 1191,8 ng·h/ml runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ja 1148,5 ng·h/ml ilman runsasrasvaista vakiotestiateriaa).

Jakaantuminen:

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

Biotransformaatio:

Montelukasti metaboloituu elimistössä lukuisiksi johdannaisiksi. 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 itrakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen lisätutkimusten tulokset osoittavat

edelleen, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio:

Terveissä aikuisissa montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilölle annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 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.

Farmakokinetiikka potilaissa. Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoja.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen eritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, 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 systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kanineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin verrokkeihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalia poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

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

Montelukasti ei ollut mutageeninen *in vitro* -tutkimuksissa eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se aiheuttanut tuumoreita jyrsijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydroksipropyyliselluloosa
Mannitoli
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Rakeet on pakattu PET/Al/PE-annospusseihin, jotka on pakattu pahvipakkauksiin.

Pakkaus koot:

7, 10, 14, 20, 28, 30 tai 100 annospussia.

Kaikkia pakkaus kokoja 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

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

26949

**9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/
UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 03.12.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.06.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.01.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Sandoz 4 mg granulat

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse med granulat innehåller montelukastnatrium motsvarande 4 mg montelukast.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat

Vitt till benvitt granulat

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Sandoz är indicerat för behandlingen av astma som tilläggsbehandling för patienter i åldern 6 månader till 5 år med lindrig eller medelsvår astma som inte helt kontrolleras med inhalationskortikosteroid och för vilka kortverkande betaagonister som tas vid behov ger ofullständig astmakontroll.

Montelukast Sandoz kan också vara ett behandlingsalternativ till inhalationskortikosteroider i låg dos för patienter i åldern 2–5 år med lindrig, kronisk astma och som inte har en färsk anamnes på allvarliga astmaanfall som krävt behandling med kortikosteroid genom munnen och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Montelukast Sandoz är också indicerat för att förebygga astma hos patienter från och med 2 års ålder då den huvudsakliga sjukdomskomponenten är belastningsinducerad sammandragning av luftrören.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Detta läkemedel ska ges till barn under uppsikt av vuxen. Doseringen för barn i åldern 6 månader till 5 år är en (1) dospåse på 4 mg granulat dagligen som intas på kvällen. Ingen dosjustering är nödvändig inom 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 2–4 veckors behandling med montelukast. Behandlingen ska avslutas om ingen effekt ses. Montelukast Sandoz 4 mg granulat är en läkemedelsformulering som inte rekommenderas för barn yngre än 6 månader.

Administreringsätt

Montelukast Sandoz 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 Sandoz granulat

ges genast (inom 15 minuter). Om Montelukast Sandoz granulat blandats med mat får blandningen inte sparas för framtida användning. Montelukast Sandoz granulat ska inte lösas upp i vätska före administrering. Vätska får dock ges efter administrering.

Montelukast Sandoz granulat kan ges utan hänsyn till tidpunkt för intag av mat.

Allmänna rekommendationer: Den terapeutiska effekten av Montelukast Sandoz på parametrarna som mäter graden av astmakontroll framkommer inom ett dygn. Patienterna ska instrueras att fortsätta använda Montelukast Sandoz såväl då deras astma är under kontroll som då astman är svårare.

Ingen dosjustering behövs för patienter med njursvikt eller med lindrig eller medelsvår leversvikt. Uppgifter om patienter med svår leversvikt saknas. Doseringen är den samma för kvinnliga och manliga patienter.

Montelukast Sandoz som behandlingsalternativ till behandling med inhalationskortikosteroider i låg dos bland patienter med lindrig, kronisk astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi för behandling av patienter med medelsvår, kronisk astma. Användningen av montelukast som ett behandlingsalternativ till inhalationskortikosteroid i låg dos för barn i åldern 2–5 år med lindrig, kronisk astma kan övervägas endast hos patienter som inte har färsk anamnes på allvarliga astmaanfall som krävt behandling med kortikosteroid genom munnen och som har visat att de inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.1). Lindrig, kronisk astma definieras som astmasymtom som förekommer oftare än en gång i veckan men mera sällan än en gång dagligen, som nattsymtom som förekommer oftare än två gånger per månad men mera sällan än en gång per vecka med normal lungfunktion mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnås under uppföljningstiden (vanligen inom en månad), ska man bedöma om det finns behov för ytterligare läkemedel eller annan antiinflammatorisk behandling enligt avtrappningssystemet för behandling av astma. Patienterna ska utvärderas regelbundet med tanke på astmakontroll.

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

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

Behandling med Montelukast Sandoz i förhållande till andra astmabehandlingar:

När behandling med Montelukast Sandoz används som tilläggsbehandling till inhalationskortikosteroider får behandlingen med inhalationskortikosteroider inte plötsligt ersättas med Montelukast Sandoz (se avsnitt 4.4).

10 mg filmdragerade tabletter finns för vuxna och ungdomar i åldern 15 år och äldre.

5 mg tugtabletter finns för barn i åldern 6–14 år.

4 mg tugtabletter finns som en alternativ läkemedelsform för barn i åldern 2–5 år.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 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 demonstrera 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 kortikosteroidbehandling. Oftast, men inte alltid, har dessa fall satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Ett orsakssamband mellan leukotrienreceptorantagonister och Churg-Strauss syndrom kan varken uteslutas eller fastställas. Läkare skall 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 acetylsalicylsyra-utlöst astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller andra antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) även under behandlingen med montelukast.

Neuropsykiatriska biverkningar 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 biverkningar uppstår under behandlingen. Patienter och/eller vårdgivare ska rådås att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska biverkningar och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffas.

Montelukast Sandoz 4 mg granulat innehåller natrium
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinemässigt 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 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 inte påvisat några tecken på skadliga effekter på graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder på att inget orsakssamband råder mellan användningen av montelukast och missbildningar (d.v.s. extremitetsdefekter) vilket har rapporterats i sällsynta fall sedan preparatet marknadsförts globalt.

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

Amning

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast förväntas inte påverka patientens förmåga att köra bil eller använda maskiner. Dock har individer rapporterat dåsighet eller yrsel.

4.8 Biverkningar

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

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 patienter, vuxna och ungdomar (15 år och äldre)
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 patienter, vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med samtidig säsongbunden allergisk snuva och astma
- 5 mg tuggtablett hos cirka 1750 barn (6–14 år)
- 4 mg tuggtablett hos 851 barn (2–5 år)
- 4 mg granulat hos 175 barn (6 månader till 2 år)

Montelukast har utvärderats i en klinisk prövning på patienter med intermittent astma enligt nedanstående:

- 4 mg granulat och tuggtablett hos 1 038 barn i åldern 6 månader till 5 år.

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

Organsystem	Vuxna 15 år och äldre (två 12- veckorsstudier; n = 795)	Barn 6–14 år (en 8- veckorsstudie; n = 201) (två 56-veckors studier; n = 615)	Barn 2–5 år (en 12- veckorsstudie; n = 461) (en 48- veckorsstudie n = 278)	Barn 6 månader till 2 år (en 6-veckors studie; n = 175)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk	-	hyperkinesi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	-	-	-	astma
Magtarmkanalen	buksmärta	-	buksmärta	diarré
Hud och subkutan vävnad	-	-	-	hudeksem, hudutslag
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 6–14 år i upp till 12 månader.

Kumulativt behandlades 502 barn i åldern 2–5 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.

Biverkningar rapporterades efter godkännandet

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion [§]	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	Hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
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, ofrivilliga muskelrörelser	Sällsynta

	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, stamning, tvångssymtom	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, epileptiska anfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4) pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ^{§§} , illamående ^{§§} , kräkningar ^{§§}	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymmer (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^{§§}	Vanliga
	Blåmärken, utrikaria, 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 ($\geq 1/10$), 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I studier som räckte 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. De vanligaste biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och utgörs av buksmärta, sömnhet, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet.

Symtom på överdosering

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

Hantering av överdosering

Ingen specifik information finns tillgänglig för behandling av överdosering med montelukast. Det är inte känt om montelukast är dialyserbart med peritoneal- eller hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: andra systemiskt administrerade läkemedel för behandling av obstruktiva luftvägssjukdomar, leukotrienreceptorantagonister

ATC-kod: R03DC03

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, vasculär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Montelukast är ett läkemedel som verkar efter oralt intag och som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT1-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 2–14 år minskade montelukast antalet eosinofiler i perifert blod jämfört med placebo samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

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 toppflödes hastigheten 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 mikrog två

gångar 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 FEV₁-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 FEV₁-värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma behandlingssvar).

I en 8 veckor lång pediatrik studie som omfattade patienter i åldern 6–14 år förbättrade montelukast 5 mg en gång dagligen signifikant andningsfunktionen jämfört med placebo (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % förändring jämfört med utgångsvärde; förmiddags PEF_R-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 6–14 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 % KI: -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:

- FEV₁ 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 FEV₁ var -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV₁ 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 FEV₁ var signifikant; -2,2 % (95 % KI: -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 (95 % KI: 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; oddsratior 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 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

I en 12 veckors placebokontrollerad studie med barn i åldern 2–5 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). 60 % av patienterna använde inte någon annan kontrollbehandling. Montelukast förbättrade dagsymtom (inklusive hosta, pipande andning, andningssvårighet och aktivitethämning)

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 flera dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhöles efter första dosen.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie med barn i åldern 2–5 år med lindrig astma med episoder av försämring (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant ($p \leq 0,001$) antalet exacerbationsepisoder per år jämfört med placebo (1,60 respektive 2,34 episoder). [Exacerbationsepisod definierad som minst 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 % (95 % KI: 16,9, 44,1).

I en placebokontrollerad studie på barn, i åldern 6 månader till 5 år, som hade intermittent astma men som inte hade kronisk astma, administrerades behandling med montelukast under en 12-månaders period, antingen som dosering 4 mg en gång dagligen eller som en serie av 12-dagars kurer som var och en påbörjades när en episod med intermittenta symtom började. Ingen signifikant skillnad observerades mellan patienter behandlade med montelukast 4 mg eller placebo i antalet astmaepisoder som kulminerade i en astmaattack, definierad som en astmaepisod som kräver utnyttjande av sjukvårdsresurser såsom akuta besök hos läkare, på akutmottagning eller sjukhus; eller behandling med oral, intravenös eller intramuskulär kortikosteroid.

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 6–14 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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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.

Då det gäller 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 tuggtablett på 4 mg administreras till barn i åldern 2–5 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 fetthinnehåll 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 fetthinnehåll).

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 råttor där radioaktivt märkt montelukast gavs tyder på minimal passage över blodhjärnbarriären. 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 CYP3A4, 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 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.

Farmakokinetik hos patienter. 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 placentabariären och utsöndras i bröstmjolk 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/m² till mus respektive 30 000 mg/m² till råttor) 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 mutagen i *in vitro*- och *in vivo*-tester, och inte heller tumörframkallande hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydroxipropylcellulosa

Mannitol

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Granulatet är förpackade i PET/Al/PE-dospåsar som är insatta i en kartong.

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 28, 30 och 100 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktio

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26949

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 03.12.2010

Datum för förnyat godkännande: 22.06.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

09.01.2024