

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Accord 5 mg purutabletit
6–14-vuotiaille pediatriisille potilaille

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 5 mg:aa montelukastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Tämä lääke sisältää 1,5 mg:aa aspartaamia (E951) tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M5” ja toisella puolella ei ole mitään merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Accord 5 mg purutabletit on tarkoitettu astman lisähoidoksi potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea astma ja joiden hoitotasapaino on riittämätön inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta huolimatta ja joilla astman kliinistä hoitotasapainoa ei saavuteta tarpeen mukaan annettavalla lyhytvaikutteisella β -agonistilla.

Montelukast Accord 5 mg purutabletteja voidaan käyttää myös pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin hoitovaihtoehtona potilaille, joilla on lievä krooninen astma ja joilla ei ole ollut äskettäin vakavia, suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astmakohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.2).

Montelukasti on tarkoitettu myös estohoidoksi tapauksissa, jossa vallitseva piirre on fyysisen rasituksen laukaisema keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos 6–14-vuotiaille pediatriisille potilaille: yksi 5 mg:n purutabletti kerran vuorokaudessa iltaisin. Jos montelukasti otetaan ruoan yhteydessä, se on otettava joko 1 tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen. Sama annostus sopii koko tälle ikäryhmälle.

Yleissuositukset:

Montelukastin hoitovaikutus astman hoitotasapainon parametreihin ilmenee yhden vuorokauden kuluessa. Potilasta on kehoitettava jatkamaan montelukastihoitoa myös silloin, kun astma on hyvässä hoitotasapainossa sekä astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoja valmisteiden käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole. Annostus on sama molemmille sukupuolille.

Montelukasti hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lievässä kroonisessa astmassa:

Montelukastia ei suositella yksinään käytettynä keskivaikean kroonisen astman hoitoon. Montelukastin käyttöä hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lasten lievässä kroonisessa astmassa tulee harkita vain silloin, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut vakavia, suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astmakohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määritelmän mukaan astma, jossa oireita ilmenee useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran päivässä; yöoireita ilmenee useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja keuhkotoiminta on normaalia astmakohtausten välillä. Jos tyydyttävää astman hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti yhden kuukauden kuluessa), on arvioitava astman portaittaisen hoidon mukaisesti, tarvitseeko potilas lisäksi toisen tai erilaisen tulehduslääkkeen. Potilaan hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

Montelukastihoito suhteessa muihin astmahoitoihin:

Inhaloitavan kortikosteroidihoitoon lisänä käytettävää montelukastihoitoa ei saa yhtäkkiä vaihtaa inhaloitavaan kortikosteroidiin (ks. kohta 4.4). Aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon on saatavana 10 mg:n tabletit.

Pediatriset potilaat

Montelukast Accord 5 mg:n purutabletteja ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. 5 mg purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5 mg:n purutabletit on saatavissa 6–14-vuotiaille lapsille ja nuorille.

4 mg:n purutabletit on saatavissa 2–5-vuotiaille pediatrisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pureskellaan ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta ei tule koskaan ohjeistaa käyttämään suun kautta otettavaa montelukastia akuuttiin astmakohtaukseen vaan pitämään siihen tarkoitettu tavanomainen, asianmukainen lisälääke nopeasti saatavilla. Akuutissa astmakohtauksessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa β -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista β -agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteyttä lääkäriin.

Montelukastilla ei tule äkillisesti korvata inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia.

Ei ole tutkimustietoa, joka osoittaisi, että suun kautta otettava kortikosteroidiannosta voitaisiin vähentää, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joissakin harvoissa tapauksissa potilaille, jotka käyttävät sellaisia astmalääkkeitä, joihin montelukastikin kuuluu, saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tila ilmenee joskus vaskuliitille tyypillisinä kliinisinä piirteinä, jotka sopivat Churg-Strauss-oireyhtymään, jota hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen

kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden ottamista.

Montelukast Accord 5 mg purutabletit sisältävät aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 5 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,842 mg fenyylialaniinia/annos.

Montelukast Accordia 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. Lääkärien on arvioitava huolellisesti Montelukast Accord -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkeaineiden kanssa. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkittävästi seuraavien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Samanaikaisesti fenobarbitaalia saavien potilaiden plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4:n, 2C8:n ja 2C9:n välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4, P2C8 ja P2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti CYP 2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä CYP 2C8:aa *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitatsoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n substraatti, ja vähemmässä määrin myös CYP 2C9:n ja CYP 3A4:n substraatti. Kliinisessä montelukastin ja gemfibrotsiilin (sekä CYP 2C8:n että 2C9:n estäjä) yhteisvaikutustutkimuksessa gemfibrotsiili lisäsi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Montelukastin annostusta ei tarvitse rutiininomaisesti muuttaa, kun sitä annetaan yhdessä gemfibrotsiilin tai jonkun muun voimakkaan CYP 2C8:n estäjän kanssa, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten lisääntymisen mahdollisuudesta.

In vitro -tietojen mukaan kliinisesti merkittäviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia heikompien CYP 2C8:n estäjien (esim. trimetopriimin) kanssa ei ole odotettavissa. Montelukastin anto yhdessä itrakonatsolin, voimakkaan CYP 3A4:n estäjän kanssa ei aiheuttanut montelukastin systeemisen altistumisen mitään merkittävästi lisääntymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukastilla olisi haitallista vaikutusta 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.

Montelukastia voidaan 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 äidinmaitoon. Montelukastia voidaan käyttää imettäville äideille ainoastaan silloin kun sen käytön katsotaan olevan ehdottoman välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Yksittäisissä tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg:n purutabletti: noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta pediatriasta potilasta

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla astmapotilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja yleisemmin 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)
Hermosto	päänsärky	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		

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

Haittavaikutustaulukko

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmäluokan ja erityisen haittavaikutuksen mukaan. Esiintyvyyshäytöt arvioitiin asianmukaisten kliinisten tutkimusten perusteella.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Esiintyvyyksiä*
Infektiot	ylähengitystieinfektiot [†]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksi	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	epänormaalit unet, mukaan lukien painajaiset, unettomuus; unissakävely; ahdistuneisuus; kiihtyneisyys, mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen yliaktiivisuus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina [§])	Melko harvinainen
	huomiokyvyn häiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	aistiharhat, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitelöisyys, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämen tykytykset	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss –oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	keuhkojen eosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡]	Yleinen
	suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) kohoaminen,	Yleinen

	hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekatyypinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma [‡]	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky, ml. lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume [‡]	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintyvyyksiheys: Määritetty kunkin haittavaikutustermin avulla kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]Tämä haittavaikutus, jota on ilmoitettu esiintyneen hyvin yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös hyvin yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.</p> <p>[‡]Tämä haittavaikutus, jota on ilmoitettu esiintyneen yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.</p> <p>[§] Esiintyvyyksiheys: harvinainen.</p>		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

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 potilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin myyntiintulon jälkeisen 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 siedettävydestä on todettu aikuisille ja pediatrialle potilaille tehdyissä tutkimuksissa. 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 hoitoon ei ole erityisiä ohjeita.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Leukotrieni-reseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03D C03

Vaikutusmekanismi

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 kysteinyylileukotrieni-reseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäten verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiilejä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD₄:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. β-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aiheuttaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja pediatrien potilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Yksittäisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi eosinofiilien määrää merkitsevästi hengitysteissä (ysköksestä määritetty) ja perifeerisessä veressä ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa plaseboon verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, montelukasti 10 mg 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 β-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi parempi 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 %; β-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 µg kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusajana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; β-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 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (FEV₁: 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 β-agonistin käyttöä (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:aan ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:ään 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 β-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:ään ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:aan. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).
- Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astma-kohtaus (astma-kohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti ensiavussa 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).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkittävästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaikavähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; 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.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nielty montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan paastonneen aikuisen plasmassa kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin ottamisesta. 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:n tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

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

Jakautuminen

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 aikuisten ja lasten elimistössä havaintorajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on montelukastin metabolian tärkein entsyymi. Lisäksi CYP 3A4 ja 2C9 saattavat osaltaan hieman vaikuttaa metaboliaan, mutta itrakonatsolin, CYP 3A4:n estäjän, ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 3A4, 2A6 ja 2C9 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten 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

Terveiden aikuisten elimistössä montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille 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 sapen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta 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 erityys, 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 altistustason yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontroleihin verrattuna useammin epätäydellistä luutumista systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista 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- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)(SD 200)
Selluloosa, mikrokiteinen (PH 112)
Kroskarmelloosinatrium
Kirsikka-aromi (501027 AP0551)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Aspartaami (E951)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus:

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 ja 200 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

28328

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.01.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Accord 5 mg tuggtablett
För barn från 6 till 14 år.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tuggtablett innehåller montelukastnatrium som är ekvivalent med 5 mg montelukast.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg aspartam (E951) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Rosa, marmorerad, oval, bikonvex tablett, märkt M5 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Accord är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos de patienter med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande β -agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast Accord kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma. Detta gäller patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.2).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos för barn i åldern 6–14 år är en 5 mg tuggtablett dagligen till kvällen. Om montelukast tas i samband med måltid ska tablett tas 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

Allmänna rekommendationer:

Den terapeutiska effekten av Montelukast på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma.

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

Montelukast som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med mild kronisk astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma. Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn med mild kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och som visat att de inte klarar av att använda inhalationssteroider (se avsnitt 4.1). Enligt definition förekommer astmasymtom mer än en gång per vecka men mindre än en gång per dag med nattliga symtom mer än två gånger per månad och mindre än en gång per vecka vid lindrig kronisk astma. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis inom en månad) ska behovet av tillägg eller byte av antiinflammatorisk behandling övervägas i enlighet med trappan i rekommendationerna för astmabehandling. Patienternas astmakontroll bör följas upp regelbundet.

Behandling med Montelukast i förhållande till andra astmabehandlingar:

När Montelukast används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider bör en övergång till behandling med enbart Montelukast göras med försiktighet (se avsnitt 4.4). Tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna och ungdomar (15 år och äldre).

Pediatrik population

Ge inte Montelukast Accord 5 mg tuggtabletter till barn yngre än 6 år. Säkerhet och effekt för 5 mg tuggtabletter för barn yngre än 6 års ålder har inte fastställts.

Tuggtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn mellan 6 och 14 års ålder.

Tuggtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn mellan 2 och 5 års ålder.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tuggas innan de sväljs.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna ska 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 ska en kortverkande β -agonist för inhalation användas. Patienterna ska kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande β -agonister.

Då montelukast ska ersätta behandling med inhalede eller perorala steroider bör övergången göras med försiktighet.

Det finns inga data som visar att dosen av orala steroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska steroider. Ibland har dessa fall 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 ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma som tar montelukast bör fortsätta att undvika acetylsalicylsyra och andra antiinflammatoriska läkemedel

Montelukast Accord 5 mg tuggtablett innehåller aspartam vilket är en källa till fenylalanin. Patienter med fenylketonuri bör ta hänsyn till att varje 5 mg tuggtablett innehåller fenylalanin i en mängd som motsvarar 0,842 mg fenylalanin per dos.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats hos vuxna, ungdomar, och barn som använt Montelukast Accord 5 mg (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 Accord 5 mg om sådana händelser inträffar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

AUC för montelukast minskade med cirka 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 ska 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 representativt för 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 paclitaxel, 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 rutinemässig 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). Samtidig administrering av montelukast med itrakonasol, 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 indikerat 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 bör användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Studier på råttor har visat att montelukast utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Det är okänt huruvida montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Montelukast ska användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna patienter och ungdomar 15 år eller äldre med astma.
- 5 mg tugtabletter hos cirka 1 750 barn i åldern 6 till 14 år.

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		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			

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

Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion [†]	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödnings Tendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner 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, tic	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende (suicidalitet), tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsig het, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Papitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	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, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber [‡]	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
<p>*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 ($< 1/10\ 000$).</p> <p>[†] 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.</p> <p>[‡] Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.</p> <p>[§] Frekvens: Sällsynta</p>		

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

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 och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1 000 mg (cirka 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 montelukasts säkerhetsprofil och inkluderade buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Hantering av överdosering:

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonist, **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 cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av LTD_4 vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom två timmar efter peroral tillförelse. Den bronkdilaterande effekten av en β -agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos vuxna och barn. I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) och 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 FEV₁ på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant

minskat behov av total β -agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med 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 inhalationssteroid (% förändring från utgångsvärdet för inhalerad beklometason plus montelukast vs beklometason, för FEV₁: 5,43% vs 1,04%; β -agonist användning: -8,70% vs 2,64%). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 μ 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 FEV₁: 7,49% vs 13,3%; β -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 FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEFR på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med β -agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månaders studie 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), dvs 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 med 95 % KI: -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen 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 med 95 % KI: -0,06, 0,02. Den genomsnittliga ökningen av 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% med 95 % KI: -3,6, -0,7.
- Procentandelen dagar med β -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 β -agonistanvändning var signifikant: 2,7 med 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 (95 % KI): lika med 1,38 (1,04, 1,84).
- Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant: 7,3 % med 95 % KI: 2,9; 11,7.

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV₁ 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV₁ 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 FEV₁ 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV₁ 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet, en gång per dag.

Hos aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalations- och/eller peroral steroidbehandling gav montelukast i jämförelse med placebo, en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV₁ +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total β -agonist användning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförelse. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) tre timmar (T_{max}) efter tillförelse till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den peroral biotillgängligheten och C_{max} påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten gavs utan hänsyn till tidpunkten för intag av föda.

För tuggtabletten 5 mg uppnås C_{max} två timmar efter tillförelse till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

Distribution

Montelukast är bundet till plasmaproteiner > 99 %. Distributionsvolymen vid steady-state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen var även 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 den huvudsakliga enzymen i metabolismen av montelukast. Dessutom kan CYP 3A4 och 2C9 bidra i liten utsträckning, fast itrakonazol, en hämmare av CYP 3A4, visades inte förändra farmakokinetiska variabler av montelukast hos friska forskningspersoner som fick 10 mg montelukast per dag. 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

Plasma-clearance av 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 måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i serumi 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 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 inte montelukast fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungarnas kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontrolldjur, 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 bröstmjölk 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/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor), vilket är den högsta givna 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 mus för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka >200 gånger baserat på systemisk exponering).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421) (SD 200)
Mikrokristallin cellulosa (PH 112)
Kroskarmellosnatrium
Körsbärsmakämne (501027 AP0551)
Röd järnoxid (E172)
Aspartam (E951)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av polyamid/PVC/aluminium:
Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 och 200 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28328

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26.01.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2022