

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast ratiopharm 5 mg purutabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia (5,20 mg) vastaten 5 mg:aa montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi purutabletti sisältää 0,5 mg aspartaamia (E 951).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Täplikäs vaaleanpunainen, nelikulmion muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”93” ja toiselle puolelle ”7425”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukasti on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi 6–14-vuotiaille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikkea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman kliinistä hoitotasapainoa.

Montelukastia voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu vuorokausiannos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 5 mg:n purutabletti iltaisin. Jos tabletti otetaan ruokailun yhteydessä, montelukasti otetaan tuntia ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen. Tämän ikäryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yleissuositukset:

Montelukastin terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan montelukastihoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Montelukasti lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidin vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa pitkäaikaista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavien lasten hoitoon voidaan harkita vain, jos potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja jos on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määritelty tilaksi, jossa astman oireita esiintyy useammin kuin kerran viikossa, mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita esiintyy useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa, mutta harvemmin kuin kerran viikossa, ja keuhkojen toiminta on kohtausten välillä normaali. Jos astmaa ei saada seurannan aikana (tavallisesti yksi kuukausi) tyydyttävään hoitotasapainoon, lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarve on arvioitava astmahoidon vaiheittaisen arviointimenetelmän perusteella. Potilaiden astman hoitotasapaino on arvioitava ajoittain.

Montelukastin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen.

Kun montelukastia käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisälääkkeenä, inhaloitavia kortikosteroideja ei saa korvata äkillisesti montelukastilla (ks. kohta 4.4).

Eritisyryhmät

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehille että naisille.

Pediatriset potilaat

Montelukastipurutabletteja ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, koska tuotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tällä potilasryhmällä (ks. kohta 5.1)

Vähintään 15-vuotiaiden nuorten ja aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti.

2–5-vuotiaiden lasten hoitoon on saatavana 4 mg:n purutabletti.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on pureskeltava ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa äkillisesti montelukastivalmisteeseen.

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

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen.

Leukotrieenireseptoriantagonismin yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole voitu

osoittaa. Lääkärin tulee tarkkailla potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

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

Montelukastia 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 montelukastihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Apuaineet

Aspartaami

Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyyialaniini. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU).

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni noin 40 % samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, CYP 2C8 ja CYP 2C9 välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja CYP 3A4, CYP 2C8 ja CYP 2C9 induktoreita, kuten fenyytoiniä, fenobarbitaalia ja rifampisiiniä.

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

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromi P2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin CYP 2C9 ja CYP 3A4 substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä CYP 2C8 että CYP 2C9 estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta CYP 2C8 estäjää annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkäriin on huomioitava, että haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukasti vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

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

Montelukast ratiopharm purutabletteja voi käyttää raskauden aikana vain, jos niiden 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.

Montelukast ratiopharm purutabletteja voi käyttää imetyksen aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukastilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa kroonista astmaa sairastavilla seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit; noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta.
- 5 mg:n purutabletit; noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n purutabletit; 851 iältään 2 - 5 vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n rakeet; 175 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 2 vuotta.

Montelukastin vaikutuksia jaksoittaista astmaa sairastavien potilaiden hoidossa on lisäksi selvitetty:

- 4 mg:n rakein ja purutabletein suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1038 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 5 vuotta.

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

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon mittaista tutkimusta, n = 795)	6–14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon mittainen tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon mittaista tutkimusta, n = 615)	2-5-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 12 viikkoa kestänyt tutkimus; n = 461) (yksi 48 viikkoa kestänyt tutkimus; n = 278)	6 kuukautta - 2 vuotiaat lapsipotilaat (yksi 6 viikkoa kestänyt tutkimus; n = 175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astma
Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu		vatsakivut	ripuli
Iho ja ihonalainen kudos				ekseemaattinen dermatiitti, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano	

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

Yhteensä 502 iältään 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.

Turvallisuusprofiili 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden osalta ei muuttunut, kun hoitoa jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeen:

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Infektiot

Hyvin yleinen: ylähengitysteiden infektiot¹

Veri ja imukudos

Harvinainen: lisääntynyt verenvuototaipumus

Hyvin harvinainen: trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireet, anafylaksia mukaan lukien

Hyvin harvinainen: eosinofiilien infiltraatio maksaan

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, agitaatio mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina[§])

Harvinainen: tarkkaavaisuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire

Hyvin harvinainen: hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (itsetuhoisuus), pakko-oireet, änkytys

Hermosto

Melko harvinainen: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

Sydän

Harvinainen: sydämentykytys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: nenäverenvuoto

Hyvin harvinainen: Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4), keuhkoeosinofilia

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli², pahoinvointi², oksentelu²

Melko harvinainen: suun kuivuminen, dyspepsia

Maksa ja sappi

Yleinen: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) suureneminen

Hyvin harvinainen: hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: ihottuma²

Melko harvinainen: mustelmat, nokkosihottuma, kutina

Harvinainen: angioedeema

Hyvin harvinainen: *erythema nodosum*, *erythema multiforme*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, lihaskramppit mukaan lukien

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: kasteluhäiriö lapsilla

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume²

Melko harvinainen: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus

¹ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

² Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

[§] Esiintymistiheys: harvinainen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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 merkittäviä haittavaikutuksia.

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

Yliannostukset oireet

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

Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03D C03

Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmaa edistävät välittäjäaineet sitoutuvat ihmisen hengitysteiden kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja aiheuttavat muutoksia hengitysteihin, kuten keuhkoputkien supistumista, liman erittymistä, verisuonten läpäisevyyttä ja eosinofiilien aktivoitumista.

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. 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 lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Montelukasti vähensi aikuisten ja 2–14-vuotiaiden lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna ja paransi samalla astman kliinistä hoitotasapainoa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötilanteesta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötilanteesta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (-26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötilanteesta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁-arvo 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 lähtötilanteesta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁-arvo 7,49 % ja 13,3 %, beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 prosenttia montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa verrattuna lumelääkkeeseen (FEV₁: muutos lähtötilanteesta 8,71 % ja 4,16 %, aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötilanteesta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % ja +8,2 %).

12 kuukauden mittaisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin montelukastin ja hengitettävän flutikasonin tehoa lievää kroonista astmaa sairastavien iältään 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden astman saamiseksi hoitotasapainoon, montelukasti lisäsi vähintään yhtä tehokkaasti kuin flutikasoni sellaisten päivien prosenttiosuutta, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (rescue-free days, RFDs), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. 12 kuukauden mittaisen hoitajakson aikana niiden päivien keskimääräinen prosenttiosuus, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (RFD), lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 prosentista 84,0 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 60,9 prosentista 86,7 prosenttiin. Ryhmien välisen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD-päivien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkittävä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7, -0,9), mutta kuitenkin ennalta määritellyissä kliinisen tehon yhdenveroisuuden rajoissa. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa toissijaisilla muuttujilla arvioituna 12 kuukauden mittaisen hoitajakson aikana:

- FEV₁-arvo suureni montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. Ryhmien välisen FEV₁-arvon suurenemisen LS-keskiarvo oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06, 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteeseen nähden oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ennustetun FEV₁-arvon prosentuaalisen muutoksen ero lähtötilanteeseen LS-menetelmällä laskettuna oli merkittävä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6, -0,7).
- Niiden päivien prosenttiosuus, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, väheni montelukastiryhmässä 38,0 prosentista 15,4 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 38,5 prosentista 12,8 prosenttiin. Ryhmien välinen ero niiden päivien prosenttiosuudessa, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, oli LS-menetelmällä laskettuna merkittävä: 2,7 % (95 %:n luottamusväli 0,9, 4,5).
- Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi astma-kohtaus (astma-kohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että potilas tarvitsi suun kautta otettavia steroideja, potilas kävi lääkärin vastaanotolla ilman ajanvarausta, potilas kävi päivystyspoliklinikalla tai joutui sairaalahoitoon) oli montelukastiryhmässä 32,2 % ja flutikasoniryhmässä 25,6 %. Kerroinsuhde (odds ratio) oli merkittävä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04, 1,84).
- Systeemistä (lähinnä suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa tarvitsevien potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen aikana oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä

10,5 %. Ryhmien välinen ero oli LS-menetelmällä laskettuna merkittävä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9, 11,7).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV₁-arvon pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen antovälin lopussa.

Asetyylihalisylihapolle herkille astmapotilaille, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, annettu montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV₁: muutos lähtötilanteesta 8,55 % ja -1,74 %, beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötilanteesta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan paastonneen aikuisen elimistössä kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Niellyn valmisteeseen 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 C_{max} saavutetaan kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteeseen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus pienenee 63 %:iin.

Kun 2–5-vuotiaille lapsipotilaille annettiin paastotilassa 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutettiin kahden tunnin kuluttua annon jälkeen. Keskimääräinen C_{max}-arvo on 66 % suurempi, kun taas keskimääräinen C_{min}-arvo on alhaisempi kuin 10 mg:n tabletin saaneista aikuisista mitattu.

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on 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 laajasti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisten ja lasten elimistössä 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 tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että hoidolliset plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio

Terveiden aikuisten elimistössä montelukastin puhdistuma plasmasta on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos suun kautta, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5000 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:n painoinen aikuinen).

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

mannitoli (E 421)

natriumlauryylisulfaatti

hydroksiopropyylliselluloosaa

punainen rautaoksidi (E 172)

kirsikka-aromi PHS-143671: maltodekstriini (maissi) ja muunneltu tärkkelys E 1450 (vahamaissi)

aspartaami (E 951)

natriumtärkkelysglykolaatti (maissi), tyyppi A
magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini-alumiini -läpipainopakkaus
Pakkaukset sisältävät 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 purutablettia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23136

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast ratiopharm 5 mg tuggtablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tuggtablett innehåller montelukastnatrium (5,20 mg) i en mängd som motsvarar 5 mg montelukast.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tuggtablett innehåller 0,5 mg aspartam (E 951).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Fläckigt ljusröd, fyrkantig tablett med märkningen "93" ingraverad på den ena sidan och "7425" på den andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast är indikerat för tilläggsbehandling av astma hos patienter mellan 6 och 14 år där lindrig eller måttlig kronisk astma inte är helt under kontroll trots behandling med inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande beta-agonister som doseras enligt behov inte ger en tillräcklig klinisk astmakontroll.

Montelukast kan också fungera som ett behandlingsalternativ till inhalationskortikosteroider i låg dos hos patienter med lindrig, kronisk astma som inte nyligen uppvisat allvarliga astmaanfall som krävt behandling med kortikosteroider genom munnen och där man konstaterat att patienterna inte kan använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.2).

Montelukast är dessutom avsett för att förebygga astma i fall där den huvudsakliga sjukdomskomponenten är ansträngningsutlösta sammandragningar i luftrören.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dygnsdos för barn i åldern 6 - 14 år är en tuggtablett à 5 mg dagligen, till kvällen. Om tabletten tas i närheten av måltider, ska montelukast tas minst 1 timme före eller 2 timmar efter måltiden. Ingen dosjustering krävs inom denna åldersgrupp.

Generella rekommendationer:

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

Montelukast som alternativ till lågdosbehandling med inhalationskortikosteroider vid lindrig kronisk astma:

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi till patienter med måttlig kronisk astma. Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationskortikosteroider hos barn med lindrig kronisk astma kan övervägas endast hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt peroral kortikosteroidbehandling och där det visat sig att de inte klarar av att använda inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.1). Definitionen för lindrig kronisk astma innefattar 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. Dessutom ska lungfunktionen vara normal mellan episoderna. Om tillfredsställande astmakontroll inte uppnåtts vid uppföljning (vanligtvis en månad) ska behovet av tillägg av, 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 administreras som tilläggsbehandling till inhalationskortikosteroider får behandlingen med inhalationskortikosteroider inte abrupt ersättas med montelukast (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

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.

Pediatrik population

Tuggtabletter med montelukast rekommenderas inte till barn under 2 år, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna patientgrupp (se avsnitt 5.1).

För behandling av ungdomar på minst 15 år samt vuxna, finns filmdragerade tabletter à 10 mg att tillgå. För barn i åldern 2–5 år finns tuggtabletter à 4 mg.

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

En inhalations- eller tablettbehandling med kortikosteroider ska inte abrupt bytas ut till montelukast.

Det finns inga studiedata som visar om dosen av orala kortikosteroider kan reduceras när montelukast ges samtidigt.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med antiastmatika, såsom montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, ett tillstånd som ofta behandlas med systemiska kortikosteroider. Vid vissa tillfällen har dessa fall satts i samband med en dosminskning eller ett utsättande av oral kortikosteroidbehandling i tablettform. Fastän ett orsakssamband mellan leukotrienreceptorantagonism och Churg-Strauss syndrom inte har fastställts, ska läkare vara observanta på om patienterna uppvisar eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade

pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Astmatiker känsliga för acetylsalicylsyra ska fortfarande undvika att ta acetylsalicylsyra och andra icke-steroida antiinflammatoriska smärtstillande medel då de behandlas med montelukast.

Neuropsykiatriska händelser har rapporterats hos vuxna, ungdomar och barn som använt montelukast (se avsnitt 4.8). Patienter och läkare ska vara uppmärksamma på neuropsykiatriska händelser. Patienter och/eller deras vårdgivare ska instrueras om att meddela läkaren om förändringar av denna typ inträffar. Läkaren ska noggrant utvärdera riskerna och fördelarna med en fortsatt behandling med montelukast vid fall av sådana händelser.

Hjälpämnen

Aspartam

Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenylalanin. Det kan vara skadligt till personer som har fenylketonuri (PKU).

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra allmänt använda alternativ för förebyggande och kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, 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, CYP 2C8 och CYP 2C9 ska försiktighet iaktas särskilt hos barn i fall där montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4, CYP 2C8 och CYP 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 CYP 2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP 2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

In vitro-studier har visat att montelukast är ett substrat för cytokrom P2C8 och, i en mindre signifikant omfattning, för P2C9 och P3A4. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (som är en hämmare av både CYP 2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen för montelukast 4,4-faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast är i normala fall nödvändig vid samtidig användning av montelukast och gemfibrozil eller andra potenta hämmare av cytokrom P2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

Baserat på *in vitro*-data, förväntas inte kliniskt betydande läkemedelsinteraktioner med mindre potenta hämmare av CYP 2C8 (t.ex. trimetoprim). Vid ett samtidigt bruk av montelukast och itraconazol, en potent hämmare av CYP 3A4, observerades ingen signifikant ökning av den systemiska exponeringen för montelukast.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Data från publicerade prospektiva och retrospektiva uppföljningsstudier hos gravida kvinnor har inte visat på några risker förknippade med läkemedlet vid utvärderingen av betydande kongenitala missbildningar. De studier som finns att tillgå är förknippade med metodologiska begränsningar, såsom ett litet urval, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper.

Montelukast ratiopharm tuggtablett kan användas under graviditet endast i fall där det anses vara absolut nödvändigt.

Amning

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

Montelukast ratiopharm tuggtablett kan användas av ammande mödrar endast i fall där det anses vara 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. Dåsighet och yrsel har dock rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska studier hos patienter med kronisk astma enligt följande:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna patienter och ungdomar med en ålder på minst 15 år.
- 5 mg tuggtablett hos cirka 1 750 pediatrika patienter i åldern 6–14 år.
- 4 mg tuggtablett hos 851 pediatrika patienter i åldern 2–5 år.
- 4 mg granulat hos 175 pediatrika patienter i åldern 6 månader–2 år.

Effekterna av montelukast hos patienter med intermittent astma har dessutom utvärderats:

- i en klinisk studie med granulat och tuggtablett à 4 mg, i vilken 1 038 pediatrika patienter i åldern 6 månader–5 år deltog.

Följande läkemedelsrelaterade biverkningar har i kliniska studier rapporterats med montelukast med frekvensen ”vanliga” ($\geq 1/100$, $< 1/10$) och med en högre frekvens än för placebo.

Organsystem	Vuxna patienter och ungdomar med en ålder på minst 15 år (två studier på 12 veckor, n = 795)	Pediatrika patienter i åldern 6–14 år (en studie på 8 veckor, n = 201) (två studier på 56 veckor, n = 615)	Pediatrika patienter i åldern 2–5 år (en studie på 12 veckor, n = 461) (en studie på 48 veckor, n = 278)	Pediatrika patienter i åldern 6 månader–2 år (en studie på 6 veckor, n = 175)
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk		hyperkinesi
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum				astma

Magtarmkanalen	buksmärta		buksmärta	diarré
Hud och subkutan vävnad				exematisk dermatit, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			törst	

Säkerhetsprofilen förändrades inte i kliniska studier där ett begränsat antal vuxna patienter fick fortsätta med astmamediceringen i upp till 2 år och pediatrika patienter i åldern 6–14 år fick fortsätta i upp till 12 månader.

Kumulativt behandlades 502 pediatrika patienter i åldern 2–5 år med montelukast i minst 3 månader, 338 patienter i minst 6 månader, och 534 patienter i 12 månader eller längre. Säkerhetsprofilen förändrades inte heller i denna patientgrupp i samband med långtidsbehandling. Säkerhetsprofilen för pediatrika patienter i åldern 6 månader till 2 år förändrades inte vid behandling i upp till 3 månader.

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsföringsgodkännandet:

Frekvenserna i tabellen har definierats enligt följande:

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 ($< 1/10\,000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Mycket vanliga: infektioner i de övre luftvägarna¹

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: ökad tendens till blödningar

Mycket sällsynta: trombocytopeni

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Mycket sällsynta: eosinofila infiltrationer i levern

Psykiska störningar

Mindre vanliga: onormala drömmar inklusive mardrömmar, sömnlöshet, somnambulism, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor⁸)

Sällsynta: uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tics

Mycket sällsynta: hallucinationer, desorientering, självmordstankar och -beteende (självdestruktivitet), tvångssymtom, stamning

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: yrsel, dåsigheit, parestesier/hypestesi, kramper

Hjärtat

Sällsynta: palpitationer

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: epistaxis

Mycket sällsynt: Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4), pulmonell eosinofili

Magtarmkanalen

Vanliga: diarré², illamående², kräkningar²

Mindre vanliga: muntorrhet, dyspepsi

Lever och gallvägar

Vanliga: förhöjda transaminasvärden i serum (ALAT, ASAT)

Mycket sällsynta: hepatit (inklusive kolestatisk, hepatocellulär och blandad leverskada)

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag²

Mindre vanliga: blåmärken, urtikaria, pruritus

Sällsynta: angioödem

Mycket sällsynta: *erythema nodosum*, *erythema multiforme*

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: artralgi, myalgi inklusive muskelkramper

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: enures hos barn

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: feber²

Mindre vanliga: kraftlöshet/trötthet, sjukdomskänsla, ödem

¹ Denna biverkning, som rapporterats som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.

² Denna biverkning, som rapporterats som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.

[§] Frekvens: sällsynt.

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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea

Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdoser

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

Akuta överdoser med montelukast har rapporterats i samband med kliniskt bruk och under kliniska studier, i samband med vilka vuxna och barn fått montelukast i doser på upp till 1 000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). De kliniska observationerna och laboratoriefynden överensstämde med säkerhetsprofilen hos vuxna och barn. I huvuddelen av överdoseringsfallen förekom inga biverkningar.

Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämde med säkerhetsprofilen för montelukast, och dessa utgjordes av buksmärtor, dåsigheit, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet.

Behandling vid överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonister
ATC-kod: R03DC03

Verkingsmekanism

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 cysteinylleukotrienreceptorerna (CysLT), vilka orsakar reaktioner som bronkkonstriktioner, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och aktivering av eosinofiler i luftvägarna.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT₁-receptorerna. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhaled LTD_4 redan vid doser på bara 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter tablettintaget. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhöles med montelukast. En behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos både vuxna och barnpatienter i jämförelse mot placebo. I en separat studie minskade en behandling med montelukast signifikant antalet eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum). Hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 2–14 år minskade montelukast (i jämförelse mot placebo) antalet eosinofiler i perifert blod samtidigt som den kliniska astmakontrollen förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna där montelukast jämfördes mot placebo, uppvisade montelukast 10 mg en gång dagligen en signifikant förbättring av FEV₁ (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet) och den högsta utandningshastigheten (PEF) på morgonen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) samt ett signifikant minskat behov av total beta-agonistanvändning (-26,1 % vs -4,6 %). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dag- och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att en kombination av montelukast och inhalationskortikosteroider ger en additiv effekt (procentuell förändring från utgångsvärdet för inhaled beklometason plus montelukast vs beklometason för FEV₁: 5,43 % vs 1,04 % och för beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhaled beklometason (200 µg två gånger dagligen med inhalationskammare, s.k. "spacer") uppvisade montelukast ett snabbare initialt svar, medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (procentuell förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason för FEV₁: 7,49 % vs 13,3 % och för beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöles emellertid en stor procentuell andel av patienterna behandlade med montelukast ett liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöles en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer jämfört med utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöles samma svar).

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år gav montelukast 5 mg dagligen en signifikant förbättring av lungfunktionen i jämförelse mot placebo (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEF på morgonen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade behovsmedicineringen med beta-agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

I en 12-månaders studie jämfördes effekten av montelukast med effekten av inhaled flutikason hos barn i åldern 6 - 14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var minst lika effektivt som flutikason

avseende det primära effektmåttet, d.v.s. ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD). I genomsnitt ökade andelen astma-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 (minsta kvadratmetoden) för ökning i procentandelen astma-RFD var statistiskt signifikant; -2,8 (95 % konfidensintervall: -4,7 - -0,9), men inom den predefinierade gränsen för klinisk jämförbarhet. Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen också 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 (minsta kvadratmetoden) för ökning i FEV₁ var -0,02 l (95 % konfidensintervall: -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 (minsta kvadratmetoden) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV₁ var signifikant; -2,2 % (95 % konfidensintervall: -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 (minsta kvadratmetoden) för procentandelen dagar med beta-agonistanvändning var signifikant; 2,7 % (95 % konfidensintervall: 0,9 - 4,5).
- Procentandelen patienter som upplevde en astmaattack (en 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; oddsratio var signifikant; 1,38 (95 % konfidensintervall: 1,04 - 1,84).
- Procentandelen patienter som var i behov av systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (minsta kvadratmetoden) var signifikant; 7,3 % (95 % konfidensintervall: 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 var 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under hela den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion visades också i en korttidsstudie på barn mellan 6 och 14 år (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 på en gång per dygn.

Hos astmatiska patienter med känslighet för acetylsalicylsyra och som samtidigt fick inhalerad och/eller peroral kortikosteroidbehandling, gav montelukast en signifikant förbättring av astmakontrollen i jämförelse mot placebo (FEV₁ +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonistanvändning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter peroral tillförsel. För en filmdragerad tablett à 10 mg uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter tillförsel hos vuxna i fastande läge. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 64 %. Den perorala biotillgängligheten och C_{max} påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt har visats i kliniska studier där den filmdragerade tablett à 10 mg gavs utan hänsyn till intag av föda.

För tuggtablett à 5 mg uppnås C_{max} 2 timmar efter tillförsel till vuxna i fastande läge. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 %, vilken minskar till 63 % då tablett tas efter en standardmåltid.

Efter administrering av en tuggtablett à 4 mg till fastande barn i åldern 2–5 år uppnås C_{max} efter 2 timmar. Medelvärdet för C_{max} är 66 % högre, medan medelvärdet för C_{min} är lägre än hos vuxna som fått en tablett à 10 mg.

Distribution

Montelukast är bundet till plasmaproteiner > 99 %. Distributionsvolymen vid steady-state är 8 - 11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på en ytterst liten passage genom blod-hjärnbarriären. Koncentrationerna av radioaktivt märkt material var även minimala i alla andra vävnader 24 timmar efter dosen.

Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser har plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna legat under detektionsgränsen vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan cytokromerna P3A4 och P2C9 medverka i liten utsträckning, även om det visats att itraconazol, en hämmare av CYP3A4, inte visats ändra de farmakokinetiska variablerna för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på *in vitro*-resultat från levermikrosomer från människa, hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokrom P450-enzymerna 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till den terapeutiska effekten av montelukast är ytterst litet.

Eliminering

Plasmaclearance av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en peroral dos med 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.

Farmakokinetik hos patienter

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-poäng > 9).

Vid höga doser montelukast (20 och 60 gånger den rekommenderade dosen till vuxna) sågs en sänkning i plasmakoncentrationen av teofyllin. Denna effekt har inte observerats vid den rekommenderade dosen på 10 mg dagligen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i S-ALAT, S-glukos, S-fosfat och S-triglycerider. Toxiska symtom hos försöksdjuren utgjordes av ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa biverkningar sågs vid doser som genererade en exponering på 17 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (mer än 232 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade montelukast varken fertilitet eller reproduktionsförmågan vid systemiska doser som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. I en fertilitetsstudie på honråttor med dosen 200 mg/kg/dag (mer än 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen) noterades en lätt minskning i ungaras kroppsvikt. I studier på kaniner sågs, jämfört med samtida kontrolldjur, en ökad incidens av ofullständig förbening vid en systemisk exponering på mer än 24 gånger den kliniska systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga avvikande förändringar sågs hos råttor. Montelukast har visat sig passera placentabarriären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter orala engångsdoser med montelukastnatrium vid doser på upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² hos mus respektive 30 000 mg/m² hos råttor). 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 uppvisade ingen fototoxicitet hos möss för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser på upp till 500 mg/kg/dag (cirka med än 200 gånger den kliniska systemiska exponeringen).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

mannitol (E 421)
natriumlaurilsulfat
hydroxipropylcellulosa
röd järnoxid (E 172)
körsbärsmakämne PHS-143671:
maltodextrin (majs) och modifierad stärkelse E 1450 (Waxy maize)
aspartam (E 951)
natriumstärkelseglykolat typ A (majs)
magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

24 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara blisterskivorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium-aluminium.

Förpackningarna innehåller 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 tuggtabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23136

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.6.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 7.5.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.6.2022