

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,4 mg montelukastinatriumia vastaten 10 mg montelukastia.

Apuaineet: sisältää 130,95 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohden
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kooltaan 7,9 x 7,9 mm, beigen värinen, pyörästetty, neliön muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä "M10" toisella puolella eikä mitään merkintää toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Accord on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikkea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla ei saada aikaan riittävästä astman kliinistä hoitotasapainoa. Montelukast Accord voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 15 vuotta täyttäneille, joilla on astma tai astma ja samanaikainen kausiluontoinen allerginen nuha, on 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa otettuna iltaisin.

Yleissuosituks:

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

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

Montelukast Accordin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Montelukast Accord voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

Hengitettävät kortikosteroidit:

Montelukast Accord voidaan lisätä hoito-ohjelmaan niille potilaille, joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla ei saada aikaan riittävää hoitotasapainoa. Hengitettävää kortikosteroidia ei saa yhtäkkiä vaihtaa Montelukast Accord -valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Montelukast Accordia ei saa antaa alle 15 vuoden ikäisille lapsille. Montelukast Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 15 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

:

6-14 -vuotiaille lapsille on saatavana 5 mg purutabletit.

2-5 -vuotiaille lapsille on saatavana 4 mg purutabletit.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Inhaloitavaa tai suun kautta otettavaa kortikosteroidia ei saa yhtäkkiä vaihtaa montelukastivalmisteeseen.

Ei ole tutkimustietoa siitä, voidaanko suun kautta otettavan 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 joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole varmistettu, lääkärin on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisyylihapolle ("aspiriinille") herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisyylihappoa ja muita tulehduskipulääkkeitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkevalmistetta.

Montelukast Accordia käytävillä 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 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) oli noin 40 % tavanomaista pienempi, kun potilaat saivat samanaikaisesti fenobarbitaalia. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 –entsyymien välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

Tutkimukset *in vitro* ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin CYP 2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiassa sytokromin CYP 2C8 välityksellä metaboloituvia 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 montelukastin olevan CYP 2C8:n substraatti ja vähemmässä määrin 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa koskien montelukastia ja gemfibrotsiilia (sekä CYP 2C8:n että 2C9:n estäjä) gemfibrotsiili lisäsi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Montelukastin annosta ei tarvitse rutiininomaisesti muuttaa gemfibrotsiilin tai muiden potenttien CYP 2C8:n estäjien samanaikaisen annon yhteydessä, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten mahdollisesta lisääntymisestä.

In vitro –tietojen mukaan kliinisesti merkitseviä lääkeyhteisvaikutuksia vähemmän potenttien CYP 2C8:n estäjien (esim. trimetopriimin) kanssa ei ole odotettavissa. Montelukastin samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP 3A4:n estäjä, ei aiheuttanut merkittävää lisääntymistä montelukastin systeemissä altistuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukastilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Raskaana olevien naisten montelukastin käyttöä selvittäneistä, julkaistuista prospektiivisistä 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 Accord -hoitoa voi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö montelukasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Montelukast Accord -hoitoa voi käyttää imetyksen aikana vain, jos lääkitys katsotaan kiistatta välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Yksittäiset potilaat ovat kuitenkin ilmoittaneet uneliaisuuden tai heitehuimauksen esiintymisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta astmapotilasta.
- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1750 iältään 6-14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.

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

Elinjärjestelmäluokka	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon pituista tutkimusta, n=795)	6-14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon pituinen tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon pituista tutkimusta, n=615)
Hermosto	päänsärky	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	

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

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja erityisen haittavaikutustermin mukaan alla olevassa taulukossa. Esiintyvyyssuokat on arvioitu relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyssuokka*
Infektiot	ylähengitystieinfektio [†]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	verenvuototaipumuksen lisääntyminen	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysreaktiot mukaan lukien anafylaksi	Melko harvinainen

	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	poikkeavat unet kuten painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, agitaatio ja aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina [§])	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriöt, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsetuhoisen käyttäytyminen, pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimset, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4), eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡]	Yleinen
	suun kuivuus, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma [‡]	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	erythema nodosum, erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihaskipu, mukaan lukien kouristukset	Melko harvinainen

Munuaiset ja virtsatiet	Kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume [‡]	Yleinen
	voimattomuus/uupumus, huonovointisuus, edeema	Melko harvinainen
<p>*Esiintyvyyssluokka: määritetty kunkin haittavaikutuskokemuksen mukaan kliinisten tutkimusten tietokantaan ilmoitettujen tapahtumien mukaisesti: 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, joka on ilmoitettu hyvin yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin hyvin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[‡]Tämä haittavaikutus, joka on ilmoitettu yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[§] Esiintyvyyssluokka: harvinainen</p>		

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä valmisteen haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 lapsipotilaista todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

Yliannostuksen oireet

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

Yliannostuksen hoito

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

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 astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT (CysLT1) -reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieenivälitteisiä vaikutuksia ovat mm. keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen. Allergisessa nuhassa nenän limakalvosta vapautuu kysteinyylileukotrieeniä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieenille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

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 aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua 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 β -agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos 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 %, 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 lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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

Pediatriassa 6-14 vuoden ikäisillä potilailla tehdyssä 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa montelukastin 5 mg:n vuorokausiannokset olivat verrattavissa lumelääkkeeseen ja paransivat merkitsevästi respiratorista funktiota (FEV1-arvon muutos lähtötilanteesta 8,71 % vs. 4,16 %; aamuisin huippuvirtauksen PEFr-arvon muutos lähtötilanteesta 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) ja vähensivät tarpeen mukaan käytettävien β -agonistien käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % vs. +8,2 %).

Aikuisilla 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 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilailla tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV1-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyylisilylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV1: muutos lähtötilanteesta 8,55 % ja -1,74 %, β -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 kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta paastonneelle aikuiselle. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiateria ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C_{max}-arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Purutabletin 5 mg:n annoksen C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta paastonneille aikuisille. Suun kautta otettavan annoksen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 73 % ja se laskee 63 %:iin vakioaterian yhteydessä.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Sytokromi P450 2C8 on tärkein entsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi CYP 3A4:lla ja 2C9:lla saattaa olla vähäinen vaikutus, mutta itrakonatsolin, CYP 3A4:n estäjän, ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että plasman hoidolliset 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 keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen. Montelukastin farmakokineetikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille suositeltuun annokseen verrattuna) on havaittu vähentävän plasman teofylliinipitoisuutta. 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 (noin 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

Tablettidin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen, selluloosa
Alhaisesti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa (LH-11) (E463)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hydroksipropyyliselluloosa (LF) (E463)
Hypromelloosi (464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Montelukast 10 mg:n tabletit on pakattu OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkauksiin.

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

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

29196

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14.03.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 03.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Accord 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller montelukastnatrium 10,4 mg motsvarande 10 mg montelukast.

Hjälpämnen med känd effekt: Laktosmonohydrat 130,95 mg per tablett
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

(beige, avrundat fyrkantig, filmdragerad, 7,9 x 7,9 mm, märkt M10 på ena sidan och tom på den andra)

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Accord är indicerat vid 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. Hos de astmatiska patienter där Montelukast Accord är indicerad för astma, kan Montelukast Accord även ge symtomatisk lindring vid säsongsbunden allergisk rinit.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

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

Allmänna rekommendationer:

Den terapeutiska effekten av Montelukast 10 mg filmdragerade tabletter på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Montelukast Accord kan tas med eller utan föda. Patienterna bör rådas att fortsätta ta Montelukast Accord även då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma. Montelukast Accord bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma aktiva substans, montelukast.

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

Behandling med Montelukast Accord i förhållande till andra astmabehandlingar

Montelukast Accord kan läggas till en patients nuvarande behandling.

Inhalationssteroider:

Behandling med Montelukast Accord kan användas som tilläggsbehandling hos patienter när inhalationssteroider och vid behovsmedicinering med kortverkande β agonister ej ger tillräcklig effekt. När Montelukast Accord ska ersätta behandling med inhalationssteroider bör övergången göras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population:

Ge inte Montelukast Accord till barn under 15 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Accord för barn under 15 år 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.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna skall uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin tillgänglig för detta ändamål. Om ett akut anfall inträffar ska en kortverkande β -agonist för inhalation användas. Patienterna skall 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. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonister inte har fastställts ska läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom skall utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Behandling med montelukast förändrar inte nödvändigheten för aspirinintoleranta astmatiska patienter att undvika aspirin och andra steroidfria medel mot inflammation.

Denna medicinska produkt innehåller laktosmonohydrat.

Patienter med sällsynta ärftliga problem med galaktos intolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption, bör inte använda detta läkemedel.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid såväl förebyggande som kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, perorala p-piller (etinylöstradiol/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 and 2C9, skall försiktighet iaktas, speciellt hos barn, när montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar CYP 3A4, 2C8 and 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 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 rutinmässig dosjustering av montelukast är nödvändig vid co-administrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP 2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva kohortstudier 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 Accord ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Det är okänt om montelukast utsöndras i bröstmjolk. Studier på råttor har visat att montelukast/metaboliter utsöndras i bröstmjolk (se avsnitt 5.3). Montelukast Accord ska användas under amning 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. I mycket sällsynta fall har dock dåsighet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4000 vuxna och ungdomar med astma 15 år eller äldre.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och ungdomar med astma och säsongsbunden allergisk rinit som är 15 år eller äldre.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 astmatiska barn 6 och 14 års ålder.

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

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

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 i post-godkännandet finns listade, efter organsystem och specifik Adverse Experience Term, i tabellen nedan. Frekvenskategorier uppskattades utifrån relevanta kliniska studier.

Organsystem	Biverkningar	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion†	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	Hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (bl.a. irritabilitet, rastlöshet, tremor§)	Mindre vanliga

	Störd uppmärksamhet, nedsatt minnesfunktion, tic	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Papitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4), pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré‡, illamående‡, kräkningar‡	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverensymer (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 vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber‡	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanlig
*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), Sällsynta		

($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

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

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

§ Frekvens: Sällsynta

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. 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

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

Symtom på överdosering

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier.

Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (cirka 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos patienter (vuxna och barn). Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos. De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och inkluderade buksmärter, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

Behandling 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: R03D C03

Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 (CysLT1)-receptorn återfinns i luftvägarna hos människa (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och makrofager i luftvägarna) och på andra pro-inflammatoriska celler (inklusive eosinofiler och vissa myeloida stamceller). CysLT har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk rinit. Leukotrien-medierade effekter vid astma är bronkkonstriktion, slemsekretion, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk

rinit frisläpps CysLT från nässlemhinnan efter exponering av allergener. Detta gäller vid reaktioner under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk rinit. Intranasal stimulering med CysLT har visats öka motståndet i de nasala luftvägarna och ge symtom på nasal obstruktion.

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 LTD₄ 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 erhöles 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 patienter (vuxna och barn). I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) samt i perifert blod samtidigt som den kliniska kontrollen av astma förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna visade montelukast 10 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant förbättring av 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 -agonistanvändning: -28,28% vs -43,89%). I jämförelse med beklometason erhöles emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t ex 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöles en förbättring av FEV₁ på ca 11 % eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöles samma svar).

I en klinisk studie utvärderades montelukast med avseende på symtomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna patienter och ungdomar (15 år och äldre) med astma och samtidig säsongsbunden allergisk rinit. I studien visade montelukast 10 mg tabletter givet en gång dagligen signifikant förbättrade mätvärden för rinitssymtom dagtid, jämfört med placebo. Mätvärdet för dagliga rinitssymtom är ett medel av skattningsvärdet för symtom dagtid (medelvärde av nästäppa, rinnsnuva, nysningar, klåda i näsan) och skattningsvärdet för symtom nattetid (medelvärde av nästäppa vid uppvaknande, insomningssvårigheter och uppvaknande under nattetid). Sammantaget bedömde både läkare och patienter att den allergiska riniten förbättrades signifikant jämfört med placebo. Skattning av effekt på astma var inte ett primärt effektmått i denna studie.

I en 8-veckors studie 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).

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 tillförsel. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter tillförsel 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 tillförsel 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 det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonazol, en hämmare av CYP3A4, inte ändrar farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. Baserat på *in vitro* resultat från levermikrosomer på människa hämmar inte terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

Eliminering

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 S-ALAT, S-glukos, S-fosfat och S-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 bröstmjolk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/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

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
cellulosa, mikrokristallin
låg substituerad hydroxipropylcellulosa (LH-11) (E 463)
kroskarmellosnatrium
magnesiumstearat

Filmdragering:

hydroxipropylcellulosa (LF) (E 463)
hypromellos 6CPS (A)
titandioxid (E171)
makrogol 6000
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Montelukast 10 mg tabletter är packade i blisterförpackning av polyamid/PVC/aluminium.

Förpackningsstorlek: Blister i förpackningar om 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

29196

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14.03.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 03.11.2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.12.2021