

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Organon 5 mg purutabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 5 mg montelukastia.

### Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,5 mg aspartaamia (E 951) per tabletti.

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,45 mg bentsyylialkoholia (E 1519) per tabletti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 9,5 mm, toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 275.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelut vuorokausiannos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 5 mg:n purutabletti illalla.

Montelukast Organon tulisi ottaa viimeistään yksi tunti ennen ruokailua tai vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle.

#### Yleissuosituks

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

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 tytöille että pojille.

#### Montelukast Organon lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1).

Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astman oireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaali. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

#### Montelukast Organon -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun Montelukast Organon -valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4.).

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

6 kuukauden – 5 vuoden ikäisten lasten hoitoon on saatavana 4 mg:n rakeet.

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

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa montelukastiin äkillisesti.

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

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Straussin oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Nämä

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

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

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

#### Aspartaami

Montelukast Organon sisältää aspartaamia. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Yksi 5 mg purutabletti sisältää 1,5 mg aspartaamia, joka vastaa 0,842 mg fenyylialaniinia per annos. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketoniauria.

#### Natrium

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

#### Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää korkeintaan 0,45 mg bentsyylialkoholia per tabletti. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Suuria tilavuuksia tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, jotka ovat raskaana tai imettävät tai joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta ja siten kumuloidumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

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

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

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

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

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin sytokromien P2C9 ja P3A4 substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä sytokromin P2C8 että

P2C9 estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta sytokromin P2C8 estäjää annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkärin on huomioitava että haittavaikutuksia voi esiintyä enemmän.

*In vitro* -tulosten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä lääkeinteraktioita vähemmän voimakkaiden sytokromin P2C8 estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva sytokromin P3A4 estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

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

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

##### Imetys

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

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Organon -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskeissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg:n purutabletti: noin 1750 6–14-vuotiasta lapsipotilasta

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

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

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys*</b>
Infektiot	ylähengitystieinfektiot †	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina§)	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Straussin oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli‡, pahoinvointi‡, oksentelu‡	Yleinen
	suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma ‡	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, monimuotoinen punaviihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume ‡	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen

\*Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

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

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

§ Esiintymistiheys: Harvinainen

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

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

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

### Yliannostuksen oireet

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

### Yliannostuksen hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Leukotrieni-reseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

#### Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileistä, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieni-reseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiilejä.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (FEV<sub>1</sub>: muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

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

Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitajakson aikana: FEV<sub>1</sub>-arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV<sub>1</sub>-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 litraa (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV<sub>1</sub>-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkittävä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).

Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,0:sta 15,4:ään ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:aan. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti ensiavussa tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).

Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV<sub>1</sub>-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itrakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg

montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

#### Eliminaatio

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

#### Farmakokinetiikka potilaissa

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen erityys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E 421)

Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksiopropyyliselluloosa (E 463)  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Kroskarmelloosinatrium  
Kirsikka-aromi, sisältää bentsyylialkoholia (E 1519)  
Aspartaami (E 951)  
Magnesiumstearaatti

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Pakattu polyamidi/PVC/alumiiniläpipainopakkaukseen:

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

Läpipainopakkaukset (yksittäispakattu): 49x1, 50x1 ja 56x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

27199

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.10.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.2.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.4.2023

## PRODUKTESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Organon 5 mg tuggtablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

#### Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg aspartam (E 951) per tablett.

Detta läkemedel innehåller upp till 0,45 mg bensylalkohol (E 1519) per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Rosa, rund, bikonvex, diameter 9,5 mm, slät på ena sidan och märkt 275 på den andra.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 6–14 år är en tuggtablett à 5 mg dagligen till kvällen. Om Montelukast Organon tas i samband med mat bör intag ske senast 1 timme före eller minst 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

##### Allmänna rekommendationer

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

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

#### Montelukast Organon som alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter med lindrig kronisk astma

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

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

När Montelukast Organon används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider, ska behandling med inhalationssteroider inte avslutas plötsligt (se avsnitt 4.4).

Tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna och ungdomar (15 år och äldre).

#### Pediatrisk population

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

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

Granulat om 4 mg finns tillgängligt för barn 6 månader–5 år.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tuggas innan de sväljs.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Patienterna ska uppmanas att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaanfall samt instrueras om att ha sin vanliga akutmedicin snabbt tillgänglig för detta ändamål.

Om ett akut anfall inträffar ska en kortverkande beta-agonist för inhalation användas. Patienterna ska kontakta läkare så snart som möjligt om de behöver fler inhalationer än vanligt av kortverkande beta-agonister.

Montelukast ska inte plötsligt ersätta behandling med inhalationssteroider eller kortikosteroider i tablettform.

Det finns inga data som visar att dosen av kortikosteroider i tablettform 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 kortikosteroider. Dessa fall har ibland satts i samband med en dosminskning eller utsättande av behandling med kortikosteroider i tablettform. Även om ett

orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism inte har fastställts, ska läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitutslag, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Patienter med acetylsalicylsyrakänslig astma bör undvika att ta acetylsalicylsyra eller annan icke-steroid antiinflammatorisk terapi (NSAIDs) även under behandlingen med montelukast.

**Neuropsykiatriska biverkningar såsom beteendeförändringar, depression och suicidalitet har rapporterats i alla åldersgrupper som tar montelukast (se avsnitt 4.8). Symtomen kan vara allvarliga och fortsätta om behandlingen inte avbryts. Behandlingen med montelukast bör därför avbrytas om neuropsykiatriska biverkningar uppstår under behandlingen. Patienter och/eller vårdgivare ska rådas att vara uppmärksamma på neuropsykiatriska biverkningar och instrueras att meddela sin läkare om dessa beteendeförändringar inträffas.**

#### Aspartam

Montelukast Organon innehåller aspartam. Aspartam är en fenylalaninkälla. Varje 5 mg tuggtablett innehåller 1,5 mg aspartam, motsvarande 0,842 mg fenylalanin per dos. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri.

#### Natrium

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

#### Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller upp till 0,45 mg bensylalkohol per tablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner.

Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, samt hos gravida eller ammande, p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

### **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 inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken av följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, perorala p-piller (etinylestradiol/noretisteron <sup>35</sup>/<sub>1</sub>), terfenadin, digoxin och warfarin.

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

*In vitro*-studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie där montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras av 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 av CYP 2C8, och i en mindre signifikant omfattning, av 2C9 och 3A4. I en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och gemfibrozil (en hämmare av både CYP 2C8 och 2C9) ökade gemfibrozil den systemiska exponeringen av montelukast 4,4-faldigt. Ingen rutinmässig dosjustering av montelukast är nödvändig vid co-administrering med gemfibrozil eller andra potenta hämmare av CYP 2C8, men läkare bör vara uppmärksamma på risken för ökade biverkningar.

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

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

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

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

##### Amning

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

Montelukast Organon ska användas under amning endast då det är absolut nödvändigt.

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

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

#### 4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

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

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

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

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

##### Tabell över biverkningar

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

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkningar</b>	<b>Frekvens*</b>
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion <sup>†</sup>	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 (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor <sup>§</sup> )	Mindre vanliga
	Uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tic	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och suicidalt beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestes, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg–Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)	Mycket sällsynta
	Pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré <sup>‡</sup> , illamående <sup>‡</sup> , kräkningar <sup>‡</sup>	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag <sup>‡</sup>	Vanliga
	Blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber <sup>‡</sup>	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
<p>*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (<math>\geq 1/10</math>), Vanliga (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Mycket sällsynta (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöill placebo i kliniska studier.</p> <p><sup>‡</sup> Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöill placebo i kliniska studier.</p> <p><sup>§</sup> Frekvens: Sällsynta</p>		

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

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

Akut överdos med montelukast har rapporterats efter godkännande och under kliniska studier. Däribland finns rapporter om vuxna och barn med doser upp till 1000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med vad som konstaterats om toleransen för montelukast i studier på vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av rapporterna om överdos.

### Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med montelukasts säkerhetsprofil och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

### Hantering av överdosering

Inga specifika anvisningar finns tillgängliga 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

### 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-receptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, ökad vaskulär permeabilitet och aktivering av eosinofiler.

### Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till CysLT<sub>1</sub>-receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion vid inhalation av  $LTD_4$  vid doser så låga som 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter intag av tablett. Den bronkdilaterande effekten av en beta-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 FEV<sub>1</sub> på morgonen (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEF) på morgonen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total beta-agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid mätt som symtompoäng 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 FEV<sub>1</sub>: 5,43 % vs 1,04 %; beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalerad beklometason (200 µg två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för FEV<sub>1</sub>: 7,49 % vs 13,3 %; beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentandel av patienterna behandlade med montelukast liknande kliniskt svar (t ex 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV<sub>1</sub> på ca 11% eller mer från utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

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

I en 12-månaders studie jämfördes effekten av montelukast med flutikason, givet som inhalation för astmakontroll hos barn i åldern 6–14 år med lindrig kronisk astma. Montelukast var inte sämre än flutikason avseende ökning av procentandelen dagar då ytterligare behandling för att kupera astmaattacker inte behövdes (rescue-free days, RFD), dvs. det primära effektmåttet. I genomsnitt ökade andelen RFD från 61,6 till 84,0 i montelukastgruppen och från 60,9 till 86,7 i flutikasongruppen under den 12 - månadersperiod som behandlingen pågick. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i procentandelen RFD var statistiskt signifikant; -2,8 (95 % KI: -4,7; -0,9), men inom den predefinierade gränsen att inte vara kliniskt underlägsen.

Både montelukast och flutikason förbättrade astmakontrollen avseende de sekundära parametrar som utvärderades under 12-månadersperioden: FEV<sub>1</sub> ökade från 1,83 l till 2,09 l i montelukastgruppen och från 1,85 l till 2,14 l i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för ökning i FEV<sub>1</sub> var -0,02 l (95 % KI: -0,06; 0,02). Den genomsnittliga ökningen av utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV<sub>1</sub> var 0,6 % i montelukastgruppen och 2,7 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för förändring från utgångsvärdet angivet som procent av patientens förväntade FEV<sub>1</sub> var signifikant; -2,2 % (95 % KI: -3,6; -0,7).

Procentandelen dagar med beta-agonistanvändning minskade från 38,0 till 15,4 i montelukastgruppen och från 38,5 till 12,8 i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) för procentandelen dagar med beta-agonistanvändning var signifikant; 2,7 (95 % KI: 0,9; 4,5).

Procentandelen patienter med en astmaattack (astmaattack definierades som en period med försämring av astman som krävde oral steroidbehandling, ett oplanerat läkarbesök, besök på akutmottagning eller sjukhusvistelse) var 32,2 i montelukastgruppen och 25,6 i flutikasongruppen; oddsratio var signifikant; 1,38 (95 % KI: 1,04; 1,84).

Procentandelen patienter som fick systemisk kortikosteroidbehandling (huvudsakligen peroralt) under studieperioden var 17,8 % i montelukastgruppen och 10,5 % i flutikasongruppen. Skillnaden mellan grupperna avseende medelvärde (LS) var signifikant; 7,3 % (95 % KI: 2,9; 11,7).

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

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

För tuggtabletten 5 mg uppnås C<sub>max</sub> inom 2 timmar efter tillförelse till vuxna som är fastande. Genomsnittlig peroral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % efter 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 kroppen till flera derivat. 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

Plasmaclearance 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.

Farmakokinetik hos patienter Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering inte 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 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 mjölk hos moderdjur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m<sup>2</sup> hos mus respektive 30 000 mg/m<sup>2</sup> hos råttor), vilket är den högsta 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 mutagent i *in vitro*- och *in vivo*-tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E 421)  
Mikrokristallin cellulosa  
Hydroxipropylcellulosa (E 463)  
Röd järnoxid (E 172)  
Kroskarmellosnatrium  
Körsbärssmakämne innehåller bensylalkohol (E 1519)  
Aspartam (E 951)  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Förpackad i polyamid/PVC/aluminium blisterförpackning enligt följande:

Blister i förpackningar om: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 och 200 tabletter.  
Blister (endos) i förpackningar om: 49x1, 50x1 och 56x1 tabletter.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederländerna

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27199

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

Datum för det första godkännandet: 20.10.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 25.2.2013

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.4.2023