

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää montelukastnatriumia vastaten 10 mg montelukastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 84,7 mg laktoosia (monohydraattina) ja alle 1 mmol natriumia (23 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Beige, nelikulmainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä "10".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Sandoz 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 Sandoz voi lievittää myös näiden potilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suositeltu vuorokausiannos 15-vuotiaille ja tätä vanhemmille aikuisille, joilla on astma tai astma ja samanaikainen kausiluonteinen allerginen nuha, on yksi 10 mg:n tabletti illalla.

Yleissuosituks

Montelukast Sandoz-valmisteen terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Montelukast Sandoz voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen.

Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Montelukast Sandoz-lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Montelukast Sandoz-valmistetta ei saa käyttää samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia sisältävien valmisteiden kanssa.

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehille että naisille.

Montelukast Sandoz -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen
Montelukast Sandoz voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

Inhaloitavat kortikosteroidit

Montelukast Sandoz-valmistetta voidaan käyttää lisähoitona potilaille, joilla inhaloitavat kortikosteroidit plus "tarpeen mukaan" käytettävät lyhytvaikutteiset beeta-agonistit eivät riitä pitämään hallinnassa astman oireita. Inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti vaihtaa Montelukast Sandoz-valmisteseen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Montelukast Sandoz –valmistetta ei pidä käyttää alle 15-vuotiaiden lasten hoitoon. Montelukast Sandoz –valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 15-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

6-14-vuotiaiden lasten hoitoon on saatavana 5 mg:n purutabletti.

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.

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 kohtausten 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 äkillisesti vaihtaa montelukastiin.

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-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista syy-yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole osoitettu lääkäriin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

Montelukastihoidoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on edelleen vältettävä asetyylisalisyylihappoa ja muita ei-steroidirakenteisia anti-inflammatorisia lääkkeitä.

Montelukast Sandoz -valmistetta 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 Sandoz -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Montelukast Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromin CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromien CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C9 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 CYP 2C8:n substraatti ja vähemmässä määrin myös 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa, jossa tutkittiin montelukastia ja gemfibrotsiilia (joka on CYP 2C8:n ja 2C9:n estäjä), gemfibrotsiili nosti systeemisen montelukastialtistuksen 4,4-kertaiseksi. Montelukastiannosta ei tarvitse muuttaa rutiininomaisesti, kun lääkettä käytetään yhdessä gemfibrotsiilin tai muiden voimakkaiden CYP 2C8:n estäjien kanssa, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten mahdollisesta voimistumisesta.

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

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Maailmanlaajuisessa, markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu muutama epämuodostuma (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen Montelukast Sandoz -valmisteen ja epämuodostumien välillä.

Montelukast Sandoz -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 erittykö montelukasti tai sen metaboliitit äidinmaitoon.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Montelukast Sandoz -valmisteen ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma.
- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletti: noin 1750 6-14 -vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.
- 4 mg purutabletit: 851 2-5-vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg rakeet: 175 6 kuukauden – 2 vuoden ikäistä lapsipotilasta

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

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

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

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n = 795)	Lapsipotilaat 6–14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta, n = 615)	Lapsipotilaat 2–5-vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus, n = 461) (yksi 48 viikon tutkimus, n = 278)	Lapsipotilaat 6 kk–2 v (yksi 6 viikon tutkimus, n = 175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astma

Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu		vatsakipu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudosis				ekseema, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano	

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	Ylähengitystieinfektio [§]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktiot 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, disorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsemurha-käyttäytyminen (suisidaalisuus), änkytys, pakko-oireinen häiriö (OCD)	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen

	keuhkoeosinofilia	
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 kudος	Ihottuma ^{§§}	Yleinen
	Mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
	Kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatie	Kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume ^{§§}	Yleinen
	Voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintymistiheydet: määritetty kullekin haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden perusteella: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)</p> <p>§ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>§§ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>** Esiintymistiheys: Harvinainen</p>		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu potilaille 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: Muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieenireseptoriantagonistit

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 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 kysteinyylileukotrienejä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieneille 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. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoido esti antigeenialtistuksen 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 FEV₁-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden

ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Montelukastia arvioitiin kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden hoidossa tutkimuksessa, joka tehtiin astmaa sairastaville aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille potilaille, joilla oli myös kausiluonteinen allerginen nuha. Tutkimuksessa 10 mg montelukastitabletti kerran vuorokaudessa annettuna paransi merkitsevästi päivittäisten nuhaoireiden pistemäärää plasebohoitoon 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 plasebohoitoon verrattuna. Montelukastin tehon selvittäminen astman hoidossa ei ollut tämän tutkimuksen ensisijainen tavoite.

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

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,3 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV₁-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 (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8-11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-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.

Potilaaseen liittyvät tekijät

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen erityys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen 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/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Laktoosimonohydraatti
Hydroksipropyyliselluloosa (tyyppi EF)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Hypromelloosi 6 cps
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu OPA/Al/PVC/Al-läpipainopakkauksiin, jotka on pakattu pahvipakkauksiin.

Pakkauskoot:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140 tai 200 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25245

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.01.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.01.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Sandoz 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller montelukastnatrium motsvarande 10 mg montelukast.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 84,7 mg laktos (som monohydrat) och mindre än 1 mmol (23 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Beige, kvadratformad, bikonvex, filmdragerad tablett med beteckningen "10" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Sandoz är indicerat för behandling av astma som tilläggsbehandling för patienter med lindrig eller medelsvår persisterande astma som inte tillfredsställande kontrollerades med inhalationskortikosteroider och för vilka kortverkande betaagonister vid behov inte ger tillräcklig klinisk astmakontroll. Hos patienter för vilka Montelukast Sandoz är indicerat för behandling av astma kan Montelukast Sandoz också ge symptomatisk lindring av allergisk säsongbunden snuva.

Montelukast Sandoz är också indicerat som astmaprofylax, om den huvudsakliga astmatiska komponenten utgörs av konstriktion av luftvägarna orsakad av motion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen för vuxna och ungdomar över 15 år med astma eller med astma och samtidig allergisk säsongbunden snuva är en tablett på 10 mg om dygnet. Tabletten tas på kvällen.

Allmänna rekommendationer

Den terapeutiska effekten av Montelukast Sandoz på variablerna som mäter kontrollen av astma framträder inom ett dygn. Montelukast Sandoz kan tas med eller utan mat.

Patienterna bör rådas att fortsätta använda Montelukast Sandoz även om deras astma är under kontroll samt under perioder av försvårad astma.

Montelukast Sandoz bör inte användas samtidigt med andra läkemedel som innehåller samma verksamma substans, montelukast.

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre, och inte heller för patienter med nedsatt njurfunktion eller med lätt till medelsvårt nedsatt leverfunktion. Data för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas. Dosen är densamma för manliga och kvinnliga patienter.

Behandling med Montelukast Sandoz i förhållande till andra astmabehandlingar
Montelukast Sandoz kan tilläggas till patientens rådande astmamedicinering.

Inhalationskortikosteroider

Behandling med Montelukast Sandoz kan användas som tilläggsbehandling för patienter som inte får tillräcklig klinisk astmakontroll av inhalationskortikosteroider och kortverkande betaagonister vid behov. Montelukast Sandoz bör inte plötsligt ersätta inhalationskortikosteroider (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Ge inte Montelukast Sandoz till barn yngre än 15 år. Säkerhet och effekt för Montelukast Sandoz för barn yngre än 15 år har inte fastställts.

Tugtabletter om 5 mg finns tillgängliga för barn 6–14 år.
Tugtabletter om 4 mg finns tillgängliga för barn 2–5 år.
Granulat om 4 mg finns tillgängligt för barn 6 månader–5 år.

Administreringssätt

For oral användning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Patienterna bör instrueras att aldrig använda montelukast oralt för behandling av akuta astmaattacker och att ha med sig den vanliga nödvändiga medicineringen för detta ändamål. Om en akut astmaattack inträffar, bör patienterna använda kortverkande inhalationsbetaagonister. Patienterna bör rådfråga sin läkare så fort som möjligt om behovet av kortverkande betaagonister överstiger det vanliga.

Montelukast får inte användas för att ersätta inhalationskortikosteroider eller orala kortikosteroider abrupt.

Det finns inga provningsdata som skulle demonstrera att dosen av orala kortikosteroider kunde minskas vid samtidig användning av montelukast.

I sällsynta fall kan patienter behandlade med läkemedel mot astma, inklusive montelukast, uppvisa systemisk eosinofili, ibland med kliniska tecken på vaskulit överensstämmande med Churg-Strauss syndrom, vilket oftast behandlas med systemisk kortikosteroidterapi. Dessa fall har ibland associerats med en dosminskning eller avslutande av oral kortikosteroidbehandling hos patienter med astma. Även fast ett kausalt samband med leukotrienreceptorantagonister inte har fastställts, ska läkare bör vara uppmärksamma på om deras patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, försvärade lungsymtom, hjärtkomplikationer och neuropati i samband med montelukastbehandling. Patienter som får dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

Behandling med montelukast påverkar inte nödvändigheten för patienter med aspirinkänslig astma att undvika användningen av aspirin och andra icke-steroidala antiinflammatoriska läkemedel.

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

Montelukast Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter innehåller laktos och natrium.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Montelukast kan ges tillsammans med andra terapier som rutinmässigt används vid profylax och kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ingen kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC-värdet för montelukast minskade med cirka 40 % hos patienter som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C9 bör försiktighet iakttas speciellt hos barn vid samtidig administrering av montelukast och läkemedel som inducerar CYP3A4, CYP2C8 och CYP2C9 bl.a. fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

In vitro-studier har visat att montelukast är en potent hämmare av CYP 2C8. Data från en klinisk läkemedelsinteraktionsstudie med montelukast och rosiglitazon (ett testsubstrat representativt för läkemedel som primärt metaboliseras via CYP 2C8) visade dock att montelukast inte hämmar CYP 2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (t.ex. paklitaxel, rosiglitazon och repaglinid).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har inte påvisat några tecken på skadliga effekter på graviditet eller embryofetal utveckling.

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

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

Amning

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

Montelukast Sandoz får 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. Dock har dåsighet och yrsel rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats i kliniska prövningar enligt nedanstående:

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

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

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

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

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

Biverkningsprofilen förändrades inte under långtidsbehandling av astma i kliniska studier med ett begränsat antal patienter, upp till 2 år för vuxna och upp till 12 månader för barn i 6–14 års ålder.

Kumulativt behandlades 502 barn i åldern 2–5 år med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader och 534 barn i minst 12 månader. Vid långtidsbehandling förändrades inte säkerhetsprofilen i den här patientgruppen heller.

Säkerhetsprofilen för barn mellan 6 månaders och 2 års ålder förändrades inte vid behandling i upp till 3 månader.

Tabell över biverkningar

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

Organsystem	Biverkning	Frekvens*
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion [§]	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemet	Överkänslighet inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	Hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiska störningar	Förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inklusive aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor**)	Mindre vanliga
	Uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, ofrivilliga muskelrörelser	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende, stamning, tvångssymtom	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, epileptiska anfall	Mindre vanliga
Hjärtat	Palpitationer	Sällsynta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Epistaxis	Mindre vanliga
	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4) pulmonell eosinofili	Mycket sällsynta
Magtarmkanalen	Diarré ^{§§} , illamående ^{§§} , kräkningar ^{§§}	Vanliga
	Muntorrhet, dyspepsi	Mindre vanliga
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^{§§}	Vanliga
	Blåmärken, utrikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanliga
Njurar och urinvägar	Enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Feber ^{§§}	Vanliga

administreringsstället		
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga
*Frekvens: definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).		
§ Denna biverkning, rapporterad som mycket vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som mycket vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.		
§§ Denna biverkning, rapporterad som vanlig hos patienter som behandlats med montelukast, rapporterades även som vanlig hos patienter som erhöll placebo i kliniska studier.		
** Frekvens: Sällsynta		

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

I studier som räckte 22 veckor har montelukast getts till vuxna patienter med astma i doser på upp till 200 mg/dag och i korttidsstudier (cirka en vecka) i doser på upp till 900 mg/dag utan kliniskt betydelsefulla biverkningar.

Akut överdosering med montelukast har rapporterats sedan preparatet godkänts för försäljning och vid kliniska studier. Bland dessa finns rapporter om vuxna och barn som tagit doser upp till 1000 mg (ca 61 mg/kg hos ett 42 månader gammalt barn). Kliniska och laboratorieobservationer överensstämmer med säkerhetsprofilen hos vuxna och hos barn. Inga biverkningar förekom i de flesta överdoseringsrapporterna.

Symtom på överdosering

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

Hantering av överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: 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 proastmatiska substanser binder sig vid cysteinylleukotrien (CysLT)-receptorer. CysLT typ-1 ($CysLT_1$) receptorn finns i människans luftvägar (inklusive luftvägarnas glatta muskulatur och luftvägsmakrofager) och på andra proinflammatoriska celler (bl.a. eosinofilerna och vissa myeloida stamceller). CysLT har ställts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk snuva. Leukotrienmedierade effekter vid astma utgörs av bronkkonstriktion, slemavsöndring, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler. Vid allergisk snuva frisläpps CysLT efter allergenexponering i samband med reaktioner i nässlemhinnan under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk snuva. Man har påvisat att intranasal stimulering med CysLT ökar motståndet i de näsans luftvägar och ger symtom på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett medel som verkar efter oralt intag och som binds med hög affinitet och selektivitet till $CysLT_1$ -receptorn. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalation av LTD_4 i doser som inte är högre än 5 mg. Bronkdilatation konstaterades inom 2 timmar efter administration genom munnen. Den bronkdilaterande effekten av betaagonister var additiv till den effekt som montelukast åstadkom. Behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion som förorsakades av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos vuxna patienter och barn jämfört med placebo. I en separat studie minskade montelukast signifikant mängden eosinofiler i luftvägarna (då sputum mättes) och i det perifera blodet, samtidigt som den kliniska kontrollen av astman förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet

I studier på vuxna jämfördes montelukast 10 mg en gång dagligen med placebo och signifikanta förbättringar konstaterades i morgon- FEV_1 -värdet (10,4 % vs 2,7 % ändring jämfört med utgångsvärdet), och i toppflödes hastigheten på förmiddagen (peak expiratory flow rate=PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min ändring jämfört med utgångsvärdet) samt en signifikant minskning av den totala användningen av betaagonister (-26,1 % vs -4,6 % ändring jämfört med utgångsvärdet). Förbättringen av astmasymtomen som patienterna själv rapporterade dagtid och nattetid var också signifikant bättre än för placebo.

Studier som gjorts med vuxna patienter visade att montelukast kan öka den kliniska effekten av inhalationskortikosteroider (den procentuella ändringen från utgångsvärdet för inhalationsbeklometason och montelukast vs beklometason, motsvarande FEV_1 -värden: 5,43 % vs 1,04 %; användningen av betaagonister: -8,70 % vs 2,64 %). Vid jämförelse med inhalationsbeklometason (200 mikrog två gånger dagligen givet med spacer) gav montelukast en snabbare initialrespons, trots att beklometason under hela den 12 veckor långa studien gav en genomsnittligt högre behandlingseffekt (procentuell FEV_1 -ändring jämfört med utgångsvärdet för montelukast vs beklometason: 7,49 % vs 13,3 %; användning av betaagonist: -28,28 % vs -43,89 %). Jämfört med beklometason var det emellertid en högre procentuell andel av patienterna som behandlades med montelukast som uppnådde liknande kliniskt svar (50 % av patienterna som behandlades med beklometason uppnådde en förbättring på FEV_1 -värdet på ungefär 11 % eller mera jämfört med utgångsvärdet, medan cirka 42 % av patienterna som behandlades med montelukast uppnådde samma svarsprocent).

En klinisk studie har utförts för att bedöma hur montelukast påverkar symptomatisk behandling av allergisk säsongbunden snuva hos vuxna och ungdomar (15 år och äldre) med astma och som samtidigt hade allergisk säsongbunden snuva. I denna studie gavs montelukasttablett (10 mg) en gång dagligen, och denna medicinerings uppvisade en statistiskt signifikant förbättring av värdet för Daily Rhinitis Symptoms (dagliga snuvsymtom) jämfört med placebo. Daily Rhinitis Symptoms-skalan utgör ett genomsnitt av de dagtida nässymtompoängen (medeltalet för täppt näsa, nässekret, nysning, klåda i näsan) och symptomskalan för symtom nattetid (medelvärde för nästäppa vid uppvaknande, svårigheter att somna in samt uppvakningar nattetid). Patienters egen och läkares övergripande bedömningen av den allergiska snuvan uppvisade signifikant

förbättring jämfört med placebo. Bedömningen av effekten mot astma utgjorde inte det primära prövningsmålet i denna studie.

I en 8 veckor lång pediatrik studie, som omfattade patienter i åldern 6–14 år, förbättrade montelukast 5 mg en gång dagligen, jämfört med placebo, signifikant andningsfunktionen (FEV₁ 8,71 % vs 4,16 % förändring jämfört med utgångsvärde; förmiddags PEFr-värdet var 27,9 l/min vs 17,8 l/min förändring jämfört med utgångsvärdet) och minskade användningen av betaagonister vid behov (-11,7 % vs +8,2 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

I en 12 veckor lång studie med vuxna patienter påvisades en signifikant minskning av bronkkonstriktionen som inducerades av motion (exercise-induced bronchoconstriction = EIB). (Detta återspeglades i en maximal reduktion av FEV₁-värdet på 22,33 % för patienter som fick montelukast vs 32,40 % för dem som fick placebo; tiden till återhämtning till ett värde inom 5 % av utgångsvärdet för FEV₁ var 44,22 min vs 60,64 min). Denna effekt var konstant under hela den 12 veckor långa studieperioden. Minskningen i EIB kunde också påvisas i en korttidsstudie hos pediatrika patienter (maximalreduktion i FEV₁-värdet 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning till ett värde 5 % inom utgångsvärdet för FEV₁ 17,76 min vs 27,98 min). Denna effekt demonstrerades i slutet av doseringsintervallet en gång dagligen i båda studierna.

För aspirinkänsliga astmapatienter som samtidigt tog inhalationskortikosteroider och/eller orala kortikosteroider resulterade behandling med montelukast jämfört med placebo i en signifikant förbättring av astmakontrollen (FEV₁ 8,55 % vs -1,74 % förändring jämfört med utgångsvärde och en reduktion av den totala användningen av betaagonister -27,78 % vs 2,09 % förändring jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Montelukast absorberas snabbt efter oral administrering. För den filmdragerade 10 mg tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C_{max}) 3 timmar (T_{max}) efter administrering till vuxna i fastande tillstånd. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och C_{max} påverkas inte av en standardmåltid. Säkerhet och effekt påvisades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg:s tabletten gavs oberoende av tidpunkt för födointag.

Då det gäller tuggtabletten på 5 mg, uppnås C_{max} inom 2 timmar efter administration till vuxna fastande personer. Den genomsnittliga orala biotillgängligheten är 73 % och värdet sjunker till 63 % vid standardmåltider.

Distribution

Montelukast är i hög grad, > 99 %, bundet till proteiner i plasmat. Distributionsvolymen för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8–11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal passage över blod-hjärnbarriären. Vidare var koncentrationen av radioaktivt märkt material minimal i alla andra vävnader 24 timmar efter administrering

Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser kunde plasmakoncentrationer för montelukastmetaboliterna inte uppmätas vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan cytokrom P3A4 och P2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itraconazol, 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

Clearance från plasmat av montelukast är i genomsnitt 45 ml/min hos friska vuxna. Efter en oral dos av radioaktivt märkt montelukast återfanns 86 % av radioaktiviteten i feces samlad under 5 dagar och < 0,2 % återfanns i urinen. Detta, tillsammans med uppskattningar av oral biotillgänglighet för montelukast, tyder på att montelukast och dess metaboliter så gott som uteslutande utsöndras via gallan.

Patientfaktorer

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lätt till medelsvår leverfunktionsnedsättning. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har inte gjorts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan, torde någon dosjustering inte behövas för patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data om montelukast hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh score > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, övergående biokemiska förändringar i ALAT, glukos, fosfat och triglycerider i serum. Toxiska symtom hos djuren sågs som ökad salivavsöndring, gastrointestinala symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa uppstod vid doser som gav > 17 gånger den systemiska exponering som erhålls vid klinisk dos. Hos apor sågs biverkningar vid doser från 150 mg/kg/dag (> 232 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos). I djurstudier påverkade montelukast inte fertiliteten eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen mer än 24-faldigt. I fertilitetsstudien på honråttor noterades en liten minskning i ungararnas kroppsvikt vid dosen 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen). I studier på kaniner sågs, jämfört med djur i kontrollgruppen, en ökad incidens av ofullständig benbildning vid systemisk exponering > 24 gånger den systemiska exponeringen vid klinisk dos. Inga missbildningar sågs hos råttor. Man har påvisat att montelukast passerar placentabariären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium på upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m² till mus respektive 30 000 mg/m² till råttor) som var den högsta försöksdosen. Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen för vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast har inte visat sig vara fototoxiskt för mus vid exponering för UVA, UVB eller synligt ljusspektra i doser på upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger på basis av systemisk exponering).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna

Laktosmonohydrat
Hydroxipropylcellulosa (typ EF)
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Överdrag

Hypromellos 6 cps

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Inte relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletterna är förpackade i OPA/Al/PVC/Al blister som är insatta i kartonger.

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25245

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.01.2010

Datum för förnyat godkännande:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.01.2021