

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Krka 4 mg purutabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää 4 mg montelukastia (montelukastinatriumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi purutabletti sisältää 1,2 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Vaaleanpunainen, marmoroitu, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä 4.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Krka on tarkoitettu astman lisähoidoksi 2-5 -vuotiaille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikkea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla  $\beta$ -agonisteilla ei saada aikaan riittävästi astman hoitotasapainoa.

Montelukast Krka purutabletteja voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville 2-5 -vuotiaille potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukast Krka on myös tarkoitettu astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Tämä lääkevalmiste on annettava lapselle aikuisen valvonnassa.

Suosittelu vuorokausiannos 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n purutabletti illalla. Jos Montelukasta Krka –valmiste otetaan ruokailun yhteydessä, se tulisi ottaa yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle.

##### Yleissuositukset

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

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annosta voidaan käyttää sekä miehillä että naisilla.

#### Montelukast Krka lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen inhaloitavan 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 inhaloitavia 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 Krka astman estohoidossa 2-5 -vuotiailla potilailla, kun taudin vallitsevana piirteenä on räsituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen

2-5 -vuotiailla lapsilla inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa vaativa krooninen astma voi ilmetä pääasiassa räsituksen aiheuttamana keuhkoputkien supistumisena. Potilaiden tila on arvioitava 2-4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toisenlaista hoitoa.

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

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

Aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille on saatavana 10 mg:n tabletit.

#### *Pediatriset potilaat*

Montelukast Krka 4 mg:n purutabletteja ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Montelukast Krka 4 mg:n purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

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

Lapsille, joilla on vaikeuksia käyttää purutabletteja, on saatavana rakeina oleva valmiste.

#### 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 kohtausten hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen ilmaantua tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa  $\beta$ -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista  $\beta$ -agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteyttä 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, käyttävillä potilailla saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss 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/tai 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.

Montelukast Krka -valmistetta käyttävillä aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on raportoitu neuropsykiatrisia haittatapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaiden ja lääkäreiden on oltava valppaina neuropsykiatristen haittatapahtumien varalta. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia tapahtuu. Lääkärin on arvioitava huolellisesti Montelukast Krka -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

#### *Tärkeää tietoa jostakin valmisteen sisältämästä apuaineesta*

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,2 mg aspartaamia per purutabletti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

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

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

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

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

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä.

Montelukastilla ja rosiglitasonilla (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 systeemisessä altistuksessa.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Raskaus

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

Maaailmanlaajuisessa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu muutama epämuodostuma (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja epämuodostumien välillä.

Montelukast Krka -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 ihmisen rintamaitoon.

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Montelukast Krka -valmistella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevista kliinisistä tutkimuksista on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg purutabletti: noin 1750 6-14 -vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg purutabletti: 851 2-5 -vuotiasta lapsipotilasta.

Montelukastia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 4 mg:n rakeet ja purutabletti: 1038 6 kuukauden - 5 vuoden ikäistä 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>Lapsipotilaat 2-5 -vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus; n=461) (yksi 48 viikon tutkimus; n=278)</b>
Hermosto	päänsärky	päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu		vatsakipu
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.

#### 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>Esiintymistiheys*</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Hyvin yleinen	ylähengitystieinfektiot†
Veri ja imukudos	Harvinainen	lisääntynyt verenvuototaipumus
	Hyvin harvinainen	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia
	Hyvin harvinainen	eosinofiilien infiltraatio maksaan
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )
	Harvinainen	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire
	Hyvin harvinainen	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireisen häiriön oireet, änkytys
Hermosto	Melko harvinainen	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset
Sydän	Harvinainen	sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	nenäverenvuoto
	Hyvin harvinainen	Churg-Straussoireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	keuhkoeosinofilia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli‡, pahoinvointi‡, oksentelu‡
	Melko harvinainen	suun kuivuminen, dyspepsia
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen
	Hyvin harvinainen	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)

Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	ihottuma‡
	Melko harvinainen	mustelmat, nokkosihottuma, kutina
	Harvinainen	angioedeema
	Hyvin harvinainen	kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	kasteluhäiriö lapsilla
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume‡
	Melko harvinainen	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus

\*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 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), Hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ).

‡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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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: Muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03.

#### Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT<sub>1</sub>) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiileja.

#### 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) eosinofiilimäärää. Aikuispotilailla ja 2-14 -vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

#### 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 β-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 %; β-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).

2-5 -vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitoituksesta (inhaloidut kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglikaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitoitusta. Montelukasti paransi merkittävästi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita plaseboon verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän β-agonistin käyttöä ja kortikosteroidihoitoa plaseboon verrattuna. Potilailla, jotka saivat montelukastia, oli enemmän

oireettomia päiviä kuin plaseboa saavilla potilailla. Hoitovaste saatiin aikaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen plasebokontrolloituun tutkimukseen osallistui 2-5-vuotiaita lapsipotilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkitsevästi ( $p \leq 0,001$ ) astman pahenemisvaiheiden vuosittaista määrää plaseboon verrattuna (1,60 pahenemisvaihetta montelukastilla ja 2,34 plasebolla), [astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa (suun kautta annettavaa tai inhaloitavaa) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa lapsipotilaille (6 kk-5 vuotta), joilla oli jaksoittain oireita aiheuttava astma, muttei jatkuvaoireista astmaa, annettiin montelukastia 12 kuukauden ajan joko 4 mg kerran päivässä tai 12 päivän kuureina. Hoito aloitettiin, kun jaksoittaiset astmaoireet alkoivat. Merkitsevää eroa ei havaittu 4 mg:n montelukastiannoksella tai lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden astmakohtaukseen johtaneiden astmajaksojen määrässä. Astmajakso määriteltiin tällaiseksi, mikäli se vaati terveydenhuollon palveluiden käyttöä, kuten ennakoimatonta käyntiä lääkärin vastaanotolla, päivystyspoliklinikalla tai sairaalassa tai kortikosteroidihoitoa suun kautta, laskimoon tai lihakseen.

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6-14 -vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon ( $FEV_1$ : 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:ään ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:ään keskimäärin 12 kuukauden hoitajakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neljösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD:ien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8; 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta etukäteen määritetyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitajakson aikana:  $FEV_1$ -arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan.  $FEV_1$ -arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun  $FEV_1$ -arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen  $FEV_1$ -arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -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 ( $FEV_1$ -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 6–14-vuotiaille 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.

Asetyylisalisyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkittävästi 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.

Kun paastonneille 2-5 -vuotiaille lapsipotilaille on annettu 4 mg:n purutabletti, C<sub>max</sub> saavutetaan 2 tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C<sub>max</sub> on 66 % korkeampi, mutta keskimääräinen C<sub>min</sub> alempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin.

### 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-aivoesteen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

### Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä lukuisiksi johdannaisiksi. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat 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 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 farmakokinetikasta 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 eritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn 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. Normaalia 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 (E421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Aspartaami (E 951)  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Kirsikka-aromi (sisältää myös glyseryylitriasetaatia (E1518))  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

#### **6.4 Säilytys**

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

#### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Läpipainopakkauksessa (OPA/Alu/PVC//Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 tai 200 purutablettia pakattuna kartonkilaatikkoon.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23518

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

09.09.2008/05.05.2013

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast Krka 4 mg tuggtabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller 4 mg montelukast (som montelukastnatrium).

#### Hjälpämnen med känd effekt

Varje tuggtablett innehåller 1,2 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett.

Rosa, marmorerade, runda, svagt bikonvexa tabletter med avfasade kanter och inskriptionen 4 på den ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast Krka är indicerat vid behandling av astma som tilläggsbehandling hos patienter i åldern 2-5 år med lindrig till måttlig kronisk astma som ej uppnått fullgod kontroll vid behandling med inhalationssteroider och hos vilka vid behovsmedicinering med kortverkande  $\beta$ -agonister ej givit tillräcklig klinisk kontroll av astman.

Montelukast Krka kan också vara ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos patienter i åldern 2-5 år med mild 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 Krka är också indicerat som profylax vid astma från 2 års ålder och äldre där ansträngningsutlöst bronkkonstriktion är den dominerande komponenten.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Detta läkemedel ska ges till barn under överinseende av en vuxen.

Den rekommenderade dosen för barn i åldern 2-5 år är en 4 mg tuggtablett dagligen till kvällen. Om Montelukast Krka tas i samband med mat bör intag ske 1 timme före eller 2 timmar efter måltid. Ingen dosjustering är nödvändig i denna åldersgrupp.

##### Allmänna rekommendationer

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

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

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

Montelukast rekommenderas inte som monoterapi hos patienter med måttlig kronisk astma. Användning av montelukast som ett alternativ till lågdosbehandling med inhalationssteroider hos barn med mild kronisk astma bör endast övervägas hos patienter som inte nyligen haft allvarliga astmaattacker som krävt oral 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 mild 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.

#### Montelukast Krka som profylaktisk behandling av astma hos barn i åldern 2 till 5 år där den huvudsakliga komponenten är ansträngningsutlöst bronkkonstriktion

Hos barn i åldern 2 till 5 år kan ansträngningsutlöst bronkkonstriktion vara den huvudsakliga manifestationen av kronisk astma som kräver behandling med inhalationssteroider. Patienter ska utvärderas efter 2 till 4 veckors behandling med montelukast. Om tillfredsställande effekt inte har uppnåtts ska tilläggsbehandling eller annan behandling övervägas.

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

När Montelukast Krka används som tilläggsbehandling till inhalationssteroider bör en övergång till behandling med enbart Montelukast Krka göras med försiktighet (se avsnitt 4.4).

Filmdragerade tabletter om 10 mg finns tillgängliga för vuxna och ungdomar, 15 år och äldre.

#### *Pediatrisk population*

Ge inte Montelukast Krka 4 mg tuggtablett till barn yngre än 2 år. Säkerhet och effekt för montelukast 4 mg tuggtablett för barn yngre än 2 år har inte fastställts.

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

För barn som har svårt att ta tuggtablett finns granulat tillgängligt.

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

Montelukast bör inte abrupt ersättas med inhalerade eller perorala kortikosteroider.

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

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, ett tillstånd som oftast behandlas med systemiska kortikosteroider. Dessa fall har ibland förknippats med en dosminskning eller utsättande av oral kortikosteroidbehandling. Även om ett orsakssamband med leukotrienreceptorantagonism inte har fastställts, ska läkare vara observanta på om patienter får eosinofili, vaskulitrodnad, förvärrade pulmonella symtom, hjärtkomplikationer och/eller neuropati. Patienter som utvecklar dessa symtom ska utvärderas på nytt och deras behandlingsregim omprövas.

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

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

#### *Viktig information om något innehållsämne*

Detta läkemedel innehåller 1,2 mg aspartam per tuggtablett. Aspartam är en källa till fenylalanin. Detta kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

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

AUC för montelukast minskade med ca 40 % hos individer som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, 2C8 och 2C9 skall 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 som representerar läkemedel som primärt metaboliseras av CYP2C8) ingick visade dock att montelukast inte hämmar CYP2C8 *in vivo*. Montelukast förväntas därför inte nämnvärt påverka metabolismen för läkemedel som metaboliseras av detta enzym (såsom 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 ej visat några tecken på skadliga effekter avseende graviditet eller embryonal-/fosterutveckling.

Begränsade data från tillgängliga graviditetsdatabaser tyder inte på ett orsakssamband mellan montelukast och missbildningar (dvs. defekter av extremiteter) som har rapporterats i sällsynta fall efter marknadsföring i hela världen.

Montelukast Krka får användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt.

## Amning

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

Montelukast Krka får användas av ammande mödrar endast då det är absolut nödvändigt.

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

Montelukast Krka 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 på patienter med kronisk astma enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4000 vuxna och ungdomar, 15 år eller äldre
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1750 barn i åldern 6-14 år
- 4 mg tuggtabletter hos 851 barn i åldern 2-5 år.

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

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

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

<b>Organsystem</b>	<b>Vuxna och ungdomar 15 år och äldre (två 12 veckors studier; n=795)</b>	<b>Barn 6 till 14 år gamla (en 8-veckors studie; n=201) (två 56-veckors studier; n=615)</b>	<b>Barn 2 till 5 år gamla (en 12-veckors studie; n=461) (en 48-veckors studie, n=278)</b>
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk	
Magtarmkanalen	buksmärtor		buksmärtor
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			törst

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 säkerhetsprofilen.

Kumulativt behandlades 502 barn mellan 2-5 års ålder med montelukast i minst 3 månader, 338 i minst 6 månader eller längre och 534 barn i 12 månader eller längre. Vid långtidsbehandling ändrades inte heller säkerhetsprofilen i den här patientgruppen.

## 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>Frekvens*</b>	<b>Biverkningar</b>
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	övre luftvägsinfektion†
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	ökad blödnings­stendens
	Mycket sällsynta	trombocytopeni
Immunsystemet	Mindre vanliga	över­känslighetsreaktioner inkluderande anafylaxi
	Mycket sällsynta	hepatisk eosinofilinfiltration
Psykiska störningar	Mindre vanliga	förändrat drömmönster inklusive mardrömmar, sömnlöshet, sömngång, ångest, agitation inkluderande aggressivt beteende eller fientlighet, depression, psykomotorisk hyperaktivitet (inklusive irritabilitet, rastlöshet, tremor <sup>s</sup> )
	Sällsynta	uppmärksamhetsstörning, nedsatt minnesförmåga, tics
	Mycket sällsynta	hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och beteende (suicidalitet), tvångssymtom, stamning
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	yrsel, dåsig­het, parestesi/hypestesi, krampanfall
Hjärtat	Sällsynta	palpitationer
Andningsvägar, bröst­korg och mediastinum	Mindre vanliga	epistaxis
	Mycket sällsynta	Churg-Strauss syndrom (CSS) (se avsnitt 4.4)
	Mycket sällsynta	pulmonell eosinofili
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré‡, illamående‡, kräkningar‡
	Mindre vanliga	muntorrhet, dyspepsi
Lever och gallvägar	Vanliga	förhöjda nivåer av transaminaser (ALAT och ASAT)
	Mycket sällsynta	hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	utslag‡
	Mindre vanliga	blåmärken, urtikaria, pruritus
	Sällsynta	angioödem
	Mycket sällsynta	erythema nodosum, erythema multiforme
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mindre vanliga	artralgi, myalgi inkluderande muskelkramper
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	enures hos barn
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings­stället	Vanliga	feber‡
	Mindre vanliga	asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem
*Frekvens: Definierad för varje biverkning enligt incidensen rapporterad i kliniska prövningar: Mycket vanliga (≥1/10), Vanliga (≥1/100, <1/10), Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), Mycket sällsynta (<1/10 000).		

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

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

§ Frekvens: Sällsynta

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning 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 för marknadsföring och under kliniska studier med montelukast. 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 säkerhetsprofilen hos vuxna samt hos barn. Inga biverkningar förekom i huvuddelen av överdoseringsrapporterna.

#### Symtom på överdosering

De vanligast förekommande biverkningarna överensstämmer med säkerhetsprofilen för montelukast och buksmärtor, somnolens, törst, huvudvärk, kräkningar och psykomotorisk hyperaktivitet ingår.

#### Hantering av överdosering

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga systemiska medel för obstruktiva luftvägssjukdomar, Leukotrienreceptorantagonist, ATC-kod: R03DC03.

#### Verkningsmekanism

Cysteinylleukotrienerna ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) är potenta inflammatoriska eikosanoider som frigörs från olika celler inklusive mastceller och eosinofiler. Dessa viktiga pro-astmatiska mediatorer binds till cysteinylleukotrienreceptorer (CysLT) som återfinns i luftvägarna hos människa och orsakar reaktioner i luftvägarna inklusive bronkkonstriktion, sekretbildning, vaskulär permeabilitet och rekrytering av eosinofiler.

#### Farmakodynamisk effekt

Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till 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 peroral tillförsel. Den bronkdilaterande effekten av en  $\beta$ -agonist var additiv till den som erhålles av montelukast. Behandling

med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigen provokation. Montelukast minskade i jämförelse med placebo eosinofiler i perifert blod hos vuxna och barn patienter. I en separat studie minskade behandling med montelukast signifikant eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum). Hos vuxna och barn patienter mellan 2 och 14 år, minskade montelukast, jämfört med placebo, eosinofiler 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 % förändring från utgångsvärdet), högsta utandningshastighet (PEFR) under förmiddagen (24,5 l/min vs 3,3 l/min förändring från utgångsvärdet) och signifikant minskat behov av total  $\beta$ -agonist användning (-26,1 % vs -4,6 % förändring från utgångsvärdet). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dagtid och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att montelukast har förmågan att förstärka den kliniska effekten av inhalede kortikosteroider (% förändring från utgångsvärdet för inhalede 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 inhalede beklometason (200  $\mu$ g två gånger dagligen med andningsbehållare "spacer") visade montelukast ett snabbare initialt svar medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (% förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason, för 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 12-veckors placebokontrollerad studie på barn mellan 2 och 5 år, förbättrade montelukast 4 mg en gång dagligen kontrollparametrarna för astma jämfört med placebo, oberoende av samtidig kontrollbehandling (inhalerade/nebuliserade kortikosteroider eller inhalede/nebuliserade natriumkromoglikat). 60 % av patienterna använde inte någon annan kontrollterapi. Montelukast förbättrade dagsymtom (inkluderande hosta, pipande, andningssvårighet och aktivitetshämmning) samt nattsymtom jämfört med placebo. Montelukast minskade även behovsmedicinering med  $\beta$ -agonister och akut kortikosteroidbehandling för försämrad astma jämfört med placebo. Patienter behandlade med montelukast hade flera dagar utan astma än de som fick placebo. Behandlingseffekt erhöles efter första dosen.

I en 12-månaders placebokontrollerad studie på 2-5 år gamla barn med lindrig astma och försämringsepisoder (exacerbationsepisoder) minskade 4 mg montelukast en gång dagligen signifikant ( $p \leq 0,001$ ) antalet exacerbationsepisoder (EE) per år jämfört med placebo (1,60 EE respektive 2,34 EE). [EE definierad som  $\geq 3$  på varandra följande dagar med symtom under dagen som krävde  $\beta$ -agonist eller kortikosteroidbehandling (given oralt eller som inhalation) eller sjukhusvistelse pga. astma]. Minskningen av antalet EE per år var 31,9 % (95 % KI: 16,9, 44,1).

I en placebokontrollerad studie på barn, i åldern 6 månader till 5 år, som hade intermittent astma men som inte hade kronisk astma, administrerades behandling med montelukast under en 12-månaders period, antingen som dosering 4 mg en gång dagligen eller som en serie av 12-dagars kurer som var och en påbörjades när en episod med intermittenta symtom började. Ingen signifikant skillnad observerades mellan patienter behandlade med montelukast 4 mg eller placebo i antalet astmaepisoder som kulminerade i en astmaattack, definierad som en astmaepisod som kräver utnyttjande av sjukvårdsresurser såsom akuta besök hos läkare, på akutmottagning eller sjukhus; eller behandling med oral, intravenös eller intramuskulär kortikosteroid.

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år, förbättrade montelukast 5 mg dagligen i jämförelse med placebo signifikant lungfunktionen (FEV<sub>1</sub> 8,71 % vs 4,16 % jämfört med utgångsvärdet; PEFR på förmiddagen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade vid behovsmedicinering med  $\beta$ -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; oddsratior 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 mellan 6 och 14 år (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 aspirinintoleranta astmatiska patienter på samtidig inhalations- och/eller peroral steroidbehandling 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 oral administrering. För den 10 mg filmdragerade tabletten uppnås maximal medelplasmakoncentration (C<sub>max</sub>) 3 timmar (T<sub>max</sub>) efter administrering till vuxna som är fastande. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 64 %. Den orala biotillgängligheten och C<sub>max</sub> påverkas ej av en standardmåltid. Säkerhet och effekt visades i kliniska studier där den filmdragerade 10 mg tabletten administrerades utan hänsyn till intag av föda.

För 5 mg tuggtabletten uppnås C<sub>max</sub> inom 2 timmar efter administrering till vuxna som är fastande. Genomsnittlig oral biotillgänglighet är 73 % vilken minskade till 63 % av en standardmåltid.

Efter administrering av en 4 mg tuggtablett till fastande barn mellan 2 och 5 års ålder nåddes  $C_{\max}$  efter 2 timmar. Medelvärde för  $C_{\max}$  är 66 % högre medan medelvärdet för  $C_{\min}$  är lägre än hos vuxna som får 10 mg tablett.

#### Distribution

Montelukast är över 99 % bundet till plasmaproteiner. Distributionsvolymen för montelukast vid steady state är i genomsnitt 8-11 liter. Studier på råttor med radioaktivt märkt montelukast tyder på minimal distribution över blod-hjärnbarriären. Dessutom var koncentrationerna av radioaktivt märkt material 24 timmar efter dosen minimala i alla andra vävnader.

#### Metabolism

Montelukast metaboliseras i hög grad. I studier med terapeutiska doser är plasmakoncentrationerna av montelukastmetaboliterna omöjliga att spåra vid steady-state hos vuxna och barn.

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan 3A4 och 2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonazol, en hämmare av CYP 3A4, 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 terapeutiska plasmakoncentrationer för montelukast inte cytokromerna P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till effekten av montelukast är minimal.

#### Eliminering

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

#### Patientfaktorer

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrig till måttlig leverinsufficiens. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast och dess metaboliter utsöndras via gallan torde en dosjustering inte vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med grav leverinsufficiens (Child-Pugh score > 9).

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

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier på djur sågs mindre, biokemiska förändringar av övergående natur i serum ALAT, glukos, fosfat och triglycerider. Toxiska symtom hos djuren var ökad salivavsöndring, gastrointestina symtom, lös avföring och rubbningar i jonbalansen. Dessa sågs vid doser > 17 gånger den 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 montelukast inte fertilitets- eller reproduktionsförmågan vid systemisk exponering som översteg den kliniska systemiska exponeringen med mer än 24 gånger. En lätt minskning i ungaras kroppsvikt noterades i fertilitetsstudien på honråttor vid 200 mg/kg/dag (> 69 gånger den kliniska systemiska exponeringen). 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 placentalbarriären och utsöndras i bröstmjölk hos djur.

Inga dödsfall inträffade efter en oral engångsdos av montelukastnatrium vid doser upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/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 möss för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser upp till 500 mg/kg/dag (cirka > 200 gånger baserat på systemisk exponering).  
Montelukast var inte mutagen i *in vitro* och *in vivo* tester, ej heller tumörframkallande hos gnagare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Hydroxipropylcellulosa  
Aspartam (E951)  
Röd järnoxid (E172)  
Körbärsarom (innehåller även glyceryltriacetat (E1518))  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

OPA/Alu/PVC//Alu blister, förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 eller 200 tuggtabletter, i en kartong.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

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

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

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

23518

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

09.09.2008/05.05.2013

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

30.11.2021