VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,40 mg montelukastinatriumia vastaten 10 mg:aa montelukastia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 122,2 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Beigenvärinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”93” ja toiselle puolelle ”7426”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukasti on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi 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 kliinistä hoitotasapainoa. Montelukasti voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

<u>Annostus</u>

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

Yleissuositukset
Montelukastin hoitovaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Montelukasti voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan montelukastihoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Montelukastia ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältävien valmisteiden kanssa.

Montelukastin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen
Montelukasti voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

Hengitettävät kortikosteroidit
Montelukastihoitoa voidaan käyttää lisälääkkeenä potilaille, joilla inhaloitavat kortikosteroidit yhdessä tarpeen mukaan käytettävien lyhytvaikutteisten beeta-agonistien kanssa eivät riitä pitämään astman oireita riittävästi hallinnassa. Montelukastia ei yhtäkkiä saa vaihtaa sisäänhengitettävän kortikosteroidin tilalle (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat
Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei pidä käyttää alle 15-vuotiaiden lasten hoitoon. Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteisten tablettien tehoa ja turvallisuutta 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 (eri kauppanimellä).

Antotapa
Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule yhtäkkiä vaihtaa montelukastivalmisteeseen.

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

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonismin yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole voitu osoittaa. Lääkärin on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

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

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

Apuaineet

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

Natrium
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. Kliiniseen käyttöön suositellulla montelukastiannoksella ei ollut lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % tavanomaista pienempi, jos potilas sai samanaikaisesti fenobarbitaalia. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, CYP 2C8 ja CYP 2C9 välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin CYP 3A4, CYP 2C8 ja CYP 2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaana olevien naisten montelukastin käyttöä selvittäneistä, julkaistuista prospektiivisista ja retrospektiivisistä seurantatutkimuksista saatavilla olevat tiedot eivät osoittaneet lääkkeeseen liittyvää riskiä, kun arvioitiin merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia. Olemassa oleviin tutkimuksiin liittyi metodologisia rajoituksia, kuten pieni otoskoko, joissain tapauksissa tiedon kerääminen jälkikäteen, sekä epäjohdonmukaiset vertailuryhmät.
Montelukast ratiopharm -tabletteja voi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

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

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma.
- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1750 iältään 6–14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.
- 4 mg:n purutabletit; 851 iältään 2 - 5 vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n rakeet; 175 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 2 vuotta.

Montelukastin vaikutuksia jaksoittaista astmaa sairastavien potilaiden hoidossa on lisäksi selvitetty:

- 4 mg:n rakein ja purutabletein suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1 038 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 5 vuotta.

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

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

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

Yhteensä 502 iältään 2 -5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.
Turvallisuusprofiili 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden osalta ei muuttunut, kun hoitoa jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti.

Haittavaikutustaulukko
Haittavaikutukset, joita on raportoitu lääkkeen markkinoille tulon jälkeen, on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmän mukaan luokiteltuina, spesifisiä haittavaikutustermejä käyttäen. Esiintymistiheydet on arvioitu relevantteihin kliinisiin tutkimuksiin perustuen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:
Hyvin yleinen (≥ 1/10),
yleinen (≥ 1/100, < 1/10),
melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100),
harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000),
hyvin harvinainen (< 1/10 000),
tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Ylähengitystieinfektiot[†]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	Eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, kiihottuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina[§])	Melko harvinainen
	Tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	Hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	Heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	Sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Straussin oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4), keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli[‡], pahoinvointi[‡], oksentelu[‡]	Yleinen
	Suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	Seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	Hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma[‡]	Yleinen
	Mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
	Kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume[‡]	Yleinen
	Voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen

†Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa. ‡Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa. §Esiintymistiheys: Harvinainen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

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

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

Yliannostuksen hoito
Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Ei tiedetä, poistuuko montelukasti elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

Vaikutusmekanismi
Kysteinyylileukotrieenit (LTC_4, LTD_4, LTE_4) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT ($CysLT_1$) -reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissä 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 kysteinyylileukotrieenejä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieeneille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

Farmakodynaamiset vaikutukset
Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä $CysLT_1$-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD_4: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 antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus
Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV_1-arvoa (muutos lähtötilanteesta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötilanteesta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötilanteesta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV_1-arvo 5,43 % ja 1,04 %, beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammiolla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötilanteesta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV_1-arvo 7,49 % ja 13,3 %, beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV_1-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi lumelääkkeeseen verrattuna merkitsevästi hengitystoimintaa (FEV_1: muutos lähtötilanteesta 8,71 % ja 4,16 %, aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötilanteesta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % ja +8,2 %).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV_1-arvon pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV_1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV_1-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV_1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen antovälin lopussa.

Asetyylisalisyylihapolle herkille astmapotilaille, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, annettu montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV_1: muutos lähtötilanteesta 8,55 % ja -1,74 %, beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötilanteesta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokinetiikka

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

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 pienenee 63 %:iin.

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

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

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itrakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että plasman hoidolliset montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

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

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5000 mg/kg (15 000 mg/m^2 hiirelle ja 30 000 mg/m^2 rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg:n painoinen aikuinen).

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin
natriumlauryylisulfaatti
laktoosimonohydraatti
hydroksipropyyliselluloosa
esigelatinoitu (maissi)tärkkelys
natriumtärkkelysglykolaatti (maissi), tyyppi A
magnesiumstearaatti.

Päällyste
keltainen Opadry 20A23676, joka sisältää
hydroksipropyyliselluloosaa
hypromelloosia

titaanidioksidia (E 171)
keltaista rautaoksidia (E 172)
punaista rautaoksidia (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini-alumiini -läpipainopakkaus:
Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tabletin pakkauksina.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23134

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.6.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Montelukast ratiopharm 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10,40 mg montelukastnatrium, vilket motsvarar 10 mg montelukast.

Hjälpämne med känd effekt:
Varje filmdragerade tablett innehåller 122,2 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Beige, rund och filmdragerad tablett med märkningen ”93” ingraverad på den ena sidan och ”7426” på den andra sidan av tabletten.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Montelukast är indikerat för tilläggsbehandling av astma hos patienter där lindrig eller måttlig kronisk astma inte är helt under kontroll trots behandling med inhalationskortikosteroider och hos vilka korttidsverkande beta-agonister som doseras enligt behov inte ger en tillräcklig klinisk astmakontroll. Montelukast kan också lindra symtom på säsongsbetonad allergisk rinit hos astmatiker.

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering
Den rekommenderade dygnsdosen för vuxna och ungdomar som fyllt minst 15 år med astma eller astma och samtidig säsongsbetonad allergisk rinit, är en tablett à 10 mg dagligen, till kvällen.

Generella rekommendationer
Den terapeutiska effekten av montelukast på parametrar för astmakontroll inträffar inom ett dygn. Montelukast kan tas såväl i samband med måltid som på tom mage. Patienterna bör rådas att fortsätta ta montelukast både då astman är under kontroll såväl som under perioder med försämrad astma.

Montelukast får inte användas samtidigt med andra läkemedel innehållande samma aktiva substans, montelukast.

Behandling med montelukast i förhållande till andra astmabehandlingar:
Montelukast kan adderas som tilläggsbehandling till patientens tidigare astmamedicinering.

Inhalationskortikosteroider
En behandling med montelukast kan användas som tilläggsbehandling hos patienter när inhalationskortikosteroider och vid behovsmedicinering med korttidsverkande beta-agonister ej ger tillräcklig kontroll av astmasymtomen. Inhalationskortikosteroider får inte bytas ut till montelukast helt abrupt (se avsnitt 4.4).

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

Pediatrisk population
Montelukast ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter ska inte användas vid behandling av barn under 15 år. Säkerhet och effekt av Montelukast ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter har inte fastställts. För behandling av barn i åldern 6 – 14 år finns tuggtabletter à 5 mg och för behandling av barn i åldern 2–5 år finns tuggtabletter à 4 mg.
För behandling av barn mellan 6 månader och 6 år finns granulat à 4 mg (med annat namn).

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

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

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

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

Astmatiker som är känsliga för acetylsalicylsyra ska fortfarande undvika acetylsalicylsyra och övriga NSAID-läkemedel under behandling med montelukast.

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

Hjälpämnen

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

Natrium
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 allmänt använda alternativ för förebyggande och kronisk behandling av astma. I interaktionsstudier hade rekommenderad klinisk dos av montelukast ej någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos följande läkemedel: teofyllin, prednison, prednisolon, p-piller (etinylöstradiol/noretisteron 35/1), terfenadin, digoxin och warfarin.

AUC för montelukast var cirka 40 % mindre än vanligt hos patienter som samtidigt behandlades med fenobarbital. Eftersom montelukast metaboliseras via CYP 3A4, CYP 2C8 och CYP 2C9 ska försiktighet iakttas särskilt hos barn i fall där montelukast administreras samtidigt med läkemedel som inducerar cytokrom CYP 3A4, CYP 2C8 och CYP 2C9, såsom fenytoin, fenobarbital och rifampicin.

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Tillgängliga data från publicerade prospektiva och retrospektiva uppföljningsstudier med användning av montelukast hos gravida kvinnor som utvärderat mer betydande fosterskador har inte fastställt en läkemedelsrelaterad risk. Tillgängliga studier har metodologiska begränsningar inklusive liten provstorlek, i vissa fall retrospektiv datainsamling, samt inkonsekventa jämförelsegrupper. Montelukast ratiopharm tabletter kan användas under graviditet endast i fall där det anses vara absolut nödvändigt.

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

Montelukast ratiopharm tabletter kan användas av ammande mödrar endast i fall där det anses vara absolut nödvändigt.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Montelukast har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dåsighet och yrsel har dock rapporterats.

4.8 Biverkningar

Montelukast har utvärderats på patienter i kliniska prövningar enligt nedanstående:

- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 4 000 vuxna och unga (15 år eller äldre) patienter med astma.
- 10 mg filmdragerade tabletter hos cirka 400 vuxna och unga (15 år eller äldre) patienter med astma och säsongsbunden allergisk rinit.
- 5 mg tuggtabletter hos cirka 1 750 pediatriska patienter (6–14 år) med astma
- 4 mg tuggtabletter hos 851 pediatriska patienter i åldern 2–5 år.
- 4 mg granulat hos 175 pediatriska patienter i åldern 6 månader–2 år.

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

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

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

Organsystem	**Vuxna patienter och unga patienter med en ålder på minst 15 år (två studier på 12 veckor, n = 795)**	**Pediatriska patienter i åldern 6–14 år (en studie på 8 veckor, n = 201) (två studier på 56 veckor, n = 615)**	**Pediatriska patienter i åldern 2–5 år (en studie på 12 veckor, n = 461) (en studie på 48 veckor, n = 278)**	**Pediatriska patienter i åldern 6 månader–2 år (en studie på 6 veckor, n = 175)**
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	huvudvärk		hyperkinesi
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				astma
Magtarmkanalen	buksmärtor		buksmärtor	diarré
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				exematisk dermatit, hudutslag
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället			törst	

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

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

Säkerhetsprofilen för pediatriska patienter i åldern 6 månader till 2 år 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. Frekvenserna har uppskattats på basen av relevanta kliniska studier.

Frekvenserna i tabellen har definierats enligt följande:
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)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem	**Biverkningar**	**Frekvens**
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektioner†	Mycket sällsynta
Blodet och lymfsystemet	Ökad blödningstendens	Sällsynta
	Trombocytopeni	Mycket sällsynta
Immunsystemsjukdomar	Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi	Mindre vanliga
	Hepatisk eosinofilinfiltration	Mycket sällsynta
Psykiatriska sjukdomar	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, tics	Sällsynta
	Hallucinationer, desorientering, suicidala tankar och suicidalt beteende, tvångssymtom, stamning	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, dåsighet, parestesi/hypestesi, krampanfall	Mindre vanliga
Hjärtsjukdomar	Palpitationer	Sällsynta
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	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 leverenzymer (ALAT och ASAT)	Vanliga
	Hepatit (inkluderande kolestatisk, hepatocellulär och leverskada av blandform)	Mycket sällsynta
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Hudutslag‡	Vanliga
	Blåmärken, urtikaria, pruritus	Mindre vanliga
	Angioödem	Sällsynta
	Erythema nodosum, *erythema*	Mycket sällsynta

	multiforme	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, myalgi inklusive muskelkramper	Mindre vanliga
Njur- och och urinvägssjukdomar	Enures hos barn	Mindre vanliga
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsstället	Feber‡	Vanliga
	Asteni/trötthet, allmän sjukdomskänsla, ödem	Mindre vanliga

†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:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 Fimea
Webbplats: www.fimea.fi

4.9 Överdosering

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

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Leukotrienreceptorantagonister
ATC-kod: R03DC03

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 cysteinylleukotrienreceptorerna (CysLT) i luftvägarna. CysLT typ-1 (CysLT1)-receptorer återfinns i luftvägarna hos människa (bl.a. i luftvägarnas glatta muskulatur och i makrofager) och i andra pro-inflammatoriska celler (inklusive eosinofiler och vissa myeloida stamceller). Cysteinylleukotrienerna har satts i samband med patofysiologin vid astma och allergisk rinit. Leukotrienmedierade effekter vid astma är bl.a. bronkkonstriktion, ökad slemsekretion, ökad vaskulär permeabilitet och aktivering av eosinofiler. Vid allergisk rinit frisläpps cystinylleukotriener från nässlemhinnan efter en exponering för allergener. Detta gäller vid reaktioner under så väl tidig som sen fas, och associeras med symtom på allergisk rinit. Intranasal stimulering med cystinylleukotriener har visats öka motståndet i de nasala luftvägarna och ge symtom på nasal obstruktion.

Farmakodynamisk effekt
Montelukast är ett peroralt verkande medel, som binds med hög affinitet och selektivitet till $CysLT_1$-receptorerna. I kliniska studier hämmar montelukast bronkkonstriktion orsakad av inhalerad LTD_4 redan vid doser på bara 5 mg. Bronkdilatation observerades inom 2 timmar efter tablettintaget. Den bronkdilaterande effekten av en beta-agonist var additiv till den som erhölls med montelukast. En behandling med montelukast hämmade både den tidiga och den sena fasen av bronkkonstriktion orsakad av antigenprovokation. Montelukast minskade antalet eosinofiler i perifert blod hos både vuxna och barnpatienter i jämförelse mot placebo. I en separat studie minskade en behandling med montelukast signifikant antalet eosinofiler i luftvägarna (mätt i sputum) och i perifert blod, samtidigt som astmakontrollen förbättrades.

Klinisk effekt och säkerhet
I studier på vuxna där montelukast jämfördes mot placebo, uppvisade montelukast 10 mg en gång dagligen en signifikant förbättring av FEV_1 (10,4 % vs 2,7 % jämfört med utgångsvärdet) och den högsta utandningshastigheten (PEF) på morgonen (24,5 l/min vs 3,3 l/min jämfört med utgångsvärdet) samt ett signifikant minskat behov av total beta-agonistanvändning (förändring från utgångsvärdet: -26,1 % vs -4,6 %). Förbättringen av patientrapporterade astmasymtom under dag- och nattetid var signifikant bättre än för placebo.

Studier på vuxna visade att en kombination av montelukast och inhalationskortikosteroider ger en additiv effekt (procentuell förändring från utgångsvärdet för inhalerat beklometason plus montelukast vs beklometason för FEV_1: 5,43 % vs 1,04 % och för beta-agonist användning: -8,70 % vs +2,64 %). I jämförelse med inhalerat beklometason (200 µg två gånger dagligen med inhalationskammare, s.k. “spacer”) uppvisade montelukast ett snabbare initialt svar, medan beklometason under 12-veckorsstudien gav en större genomsnittlig behandlingseffekt (procentuell förändring från utgångsvärdet för montelukast vs beklometason för FEV_1: 7,49 % vs 13,3 % och för beta-agonist användning: -28,28 % vs -43,89 %). I jämförelse med beklometason erhöll emellertid en stor procentuell andel av patienterna behandlade med montelukast ett liknande kliniskt svar (t.ex. 50 % av patienterna behandlade med beklometason erhöll en förbättring av FEV_1 på ca 11 % eller mer jämfört med utgångsvärdet medan cirka 42 % av patienterna behandlade med montelukast erhöll samma svar).

Montelukast effekt avseende symtomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit hos vuxna patienter med astma och unga patienter (15 år och äldre) med samtidig säsongsbunden allergisk rinit utvärderades i en klinisk studie. I studien uppvisade montelukast 10 mg tabletter en gång dagligen signifikant förbättrade mätvärden för rinitsymtom dagtid, jämfört med placebo. Mätvärdet för dagliga rinitsymtom är ett medelvärde av poängtalet för symtom dagtid (medelvärde av nästäppa, rinnsnuva, nysningar, klåda i näsan) och poängtalet för symtom nattetid (medelvärde av nästäppa vid uppvaknande, insomningssvårigheter och uppvaknanden nattetid). Sammantaget bedömde både läkare och patienter att svårighetsgraden av den allergiska riniten lindrades signifikant jämfört med placebo. En utvärdering av effekten på astma var inte ett primärt effektmått i denna studie.

I en 8-veckors studie på barn mellan 6 och 14 år gav montelukast 5 mg dagligen en signifikant förbättring av lungfunktionen i jämförelse mot placebo (FEV_1 8,71 % vs 4,16 % jämfört med

utgångsvärdet; PEF på morgonen 27,9 l/min vs 17,8 l/min jämfört med utgångsvärdet) och minskade behovsmedicineringen med beta-agonist (-11,7 % vs +8,2 % jämfört med utgångsvärdet).

En signifikant minskning av ansträngningsutlöst bronkkonstriktion (EIB) påvisades i en 12-veckors studie hos vuxna (maximal minskning av FEV_1 22,33 % för montelukast vs 32,40 % för placebo; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 var 44,22 minuter vs 60,64 minuter). Denna effekt var bestående under hela den 12 veckor långa studieperioden. Reduktion av ansträngningsutlöst bronkkostriktion visades i en korttidsstudie på barn mellan 6 och 14 år (maximal sänkning av FEV_1 18,27 % vs 26,11 %; tid till återhämtning inom 5 % av utgångsvärdet för FEV_1 17,76 minuter vs 27,98 minuter). Effekten påvisades i båda studierna vid slutet av doseringsintervallet på en gång per dygn.

Hos astmatiska patienter med känslighet för acetylsalicylsyra och som samtidigt fick inhalerad och/eller peroral kortikosteroidbehandling, gav montelukast en signifikant förbättring av astmakontrollen i jämförelse mot placebo (FEV_1 +8,55 % vs -1,74 % jämfört med utgångsvärdet och minskning i total beta-agonistanvändning -27,78 % vs +2,09 % jämfört med utgångsvärdet).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

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

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

Cytokrom P450 2C8 är det huvudsakliga enzymet vid metaboliseringen av montelukast. Dessutom kan P3A4 och P2C9 medverka i mindre utsträckning, även om det visats att itrakonasol, en hämmare av CYP 3A4, inte ändrade farmakokinetiska variabler för montelukast hos friska individer som fick 10 mg montelukast dagligen. *In vitro*-studier, där mikrosomer från humana leverceller använts, har visat att terapeutiska plasmakoncentrationer av montelukast inte hämmar cytokrom P450-enzymerna 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 eller 2D6. Metaboliternas bidrag till den terapeutiska effekten av montelukast är ytterst litet.

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

Farmakokinetik hos patienter
Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter eller för patienter med lindrig till måttligt nedsatt leverfunktion. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion har ej genomförts. Eftersom montelukast

och dess metaboliter utsöndras via gallan torde någon dosjustering ej vara nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Det finns inga farmakokinetiska data för montelukast hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng > 9).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Inga dödsfall inträffade efter orala engångsdoser med montelukastnatrium vid doser på upp till 5 000 mg/kg till möss och råttor (15 000 mg/m^2 hos mus respektive 30 000 mg/m^2 hos råtta). Denna dos motsvarar 25 000 gånger den rekommenderade dagliga dosen hos vuxna människor (baserat på en vuxen patient med en vikt på 50 kg).

Montelukast uppvisade ingen fototoxicitet hos möss för UVA, UVB eller synligt ljusspektra vid doser på upp till 500 mg/kg/dag (cirka med än 200 gånger den kliniska systemiska exponeringen).

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Natriumlaurilsulfat
laktosmonohydrat
hydroxipropylcellulosa
pregelatiniserad (majs)stärkelse
natriumstärkelseglykolat typ A (majs)
magnesiumstearat.

Filmdragering:
gul Opadry 20A23676 som innehåller
hydroxipropylcellulosa
hypromellos
titandioxid (E171)
gul järnoxid (E172)
röd järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium-aluminium.

Montelukast ratiopharm 10 mg filmdragerade tabletter finns i förpackningar på 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23134

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.6.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 30.6.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.10.2023