

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Singulair-AR 5 mg purutabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 5 mg montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Tämä lääke sisältää aspartaamia (E 951) 1,5 mg/tabletti.

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, halkaisija 9,5 mm, toisella puolella merkintä 275.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden lievittäminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun vuorokausiannos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 5 mg:n purutabletti. Jos Singulair-AR otetaan ruokailun yhteydessä, se on otettava yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle. Valmisteen antamista 6–14-vuotiaiden lasten allergisen nuhan hoitoon voidaan harkita tästä ikäryhmästä saatujen turvallisuutta koskevien tietojen perusteella, vaikka valmisteen tehoa tälle ikäryhmälle ei ole kliinisissä tutkimuksissa osoitettu. Tehoa koskevat tiedot voidaan ekstrapoloida aikuisille tehtyjen kliinisten tutkimusten tuloksista (ks. kohta 5.1).

##### Yleissuosituks

Singulair-AR sisältää montelukastia, samaa vaikuttavaa ainetta kuin Singulair. Singulair-AR -valmistetta ei saa käyttää yhdessä samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia sisältävien valmisteiden kanssa. Singulair-AR otetaan kerran vuorokaudessa niin kauan kuin hoitoa on määrätty. Lääkkeen antamisajankohtaa kausiluonteisen allergisen nuhan hoitoon voidaan yksilöllistää potilaan tarpeiden mukaan.

Annostusta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoa. Sama annos sopii sekä tytöille että pojille.

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

### *Pediatriset potilaat*

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

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

### 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**

Suun kautta otettavaa montelukastia ei ole tarkoitettu akuutin astma-kohtauksen hoitoon (ks. Singulairin valmisteyhteenvedo).

On saatu ilmoituksia harvinaisista tapauksista systeemistä eosinofiliaa, joka on joissakin tapauksissa ilmennyt kliinisesti Churg-Straussin oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina astmalääkkeillä, mm. leukotrieenisalpaajilla hoidetuille astmapotilaille. Nämä tapaukset ovat joskus liittyneet astmapotilailla tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin tulee tarkkailla montelukastihoitoa saavaa potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

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

Montelukastin farmakokinetiikka vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child-Pugh pistemäärä yli 9) elimistössä, ks. kohta 5.2.

Singulair-AR sisältää aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 5 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,842 mg fenyylialaniinia/annos.

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

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

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

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

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (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 lääketeraktiotutkimuksessa 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 lääketeraktioita vähemmän voimakkaiden sytokromin P2C8 estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva sytokromin P3A4 estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

Maailmanlaajuisessa, 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.

Montelukastia voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

##### Imetys

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

Montelukastia voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Montelukastia koskevissa tutkimuksissa oli 2199 vähintään 15-vuotiaista aikuista ja nuorta potilasta sekä 280 2–14-vuotiaista lapsipotilasta, joilla oli kausiluonteinen allerginen nuha. Kaksi viikkoa kestäneissä plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla ei todettu sellaisia lääkkeitä johtuviksi arvioituja haittavaikutuksia, jotka olisi raportoitu yleisinä ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) ja joita olisi esiintynyt enemmän kuin plaseboa saaneilla potilailla. Neljä viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa turvallisuusprofiili oli vastaava kuin kaksi viikkoa kestäneessä tutkimuksessa.

Astmapotilaita on montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa ollut seuraavasti:

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

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

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

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	ylähengitystieinfektiot †	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Straussin oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen

	keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli <sup>‡</sup> , pahoinvointi <sup>‡</sup> , oksentelu <sup>‡</sup>	Yleinen
	suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>), Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Melko harvinainen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>), Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p><sup>‡</sup> Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>§ Esiintymistiheys: Harvinainen</p>		

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon 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.

#### Yliannostuksen oireet

Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. 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: Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

#### Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileistä, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä välittäjäaineet kiinnittyvät 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 kysteinyylileukotrienejä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieneille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä  $CysLT_1$ -reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun  $LTD_4$ :n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimuksessa, jossa 1189:lle kausiluonteista allergista nuhaa sairastavalle, aikuiselle ja vähintään 15-vuotiaalle nuorelle potilaalle annettiin 10 mg:n montelukastitabletti kerran vuorokaudessa iltaisin, todettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen seuraavissa muuttujissa plasebohoitoon verrattuna: päivällä esiintyvien nenäoireiden pistemäärä (tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja) ja sen osatekijät (nenän tukkoisuus, nenän vuotaminen, nenän kutina ja aivastelu); yöllä esiintyvien oireiden pistemäärä ja sen osatekijät (nenän tukkoisuus herätessä, nukahtamisvaikeudet ja heräileminen yöllä); yhdistetty oirepistemäärä (päivällä esiintyvien nenäoireiden ja yöllä esiintyvien oireiden pistemäärät yhteensä) sekä potilaiden ja lääkäreiden kokonaisarviot allergisen nuhan vaikeusasteesta. Erillisessä 4 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa 10 mg:n montelukastitabletit annettiin kerran vuorokaudessa aamulla 445:lle vähintään 15-vuotiaalle kausiluonteista allergista nuhaa sairastavalle potilaalle, tehokkuus kahden ensimmäisen viikon aikana oli merkitsevästi erilainen kuin plasebon ja vastaava kuin tutkimuksissa, joissa käytettiin ilta-annostusta. Lisäksi teho oli koko 4 viikon aikana samaa luokkaa kuin 2 viikon aikana.

Montelukastin tehoa kausiluonteiseen allergiseen nuhaan ei ole tutkittu erillisissä lapsille tehdyissä tutkimuksissa. Turvallisuus on osoitettu lapsille tehdyssä tutkimuksessa. 2–14-vuotiaille lapsille, joilla oli diagnosoitu kausiluonteinen allerginen nuha, annettiin 4 mg (2–5-vuotiaat) tai 5 mg (6–14-vuotiaat) montelukastia. Suositeltuja annoksia käytettäessä montelukastin farmakokineettinen profiili oli sama lapsissa ja aikuisissa. Koska kausiluonteisen allergisen nuhan taudinkulku ja montelukastin farmakokineettinen profiili ovat samanlaiset aikuisissa ja lapsipotilaissa, aikuisilla saadut tutkimustulokset montelukastin tehosta voidaan ekstrapoloida lapsiin.

Tutkimuksessa, jossa kausiluonteista allergista nuhaa sairastaville, vähintään 15-vuotiaille potilaille annettiin montelukastia, veren eosinofiilien lukumäärä väheni kaksoissokkohoitojaksojen aikana keskimäärin 13 % (mediaani) plasebohoitoon verrattuna.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

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

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

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

### Eliminaatio

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

### Farmakokineetiikka potilaissa

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokineetiikasta 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. Vaikutusta ei ole havaittu suositellulla annoksella, 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 erityminen, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. 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 (E 421)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Hydroksiipropyyliselluloosa (E 463)  
Punainen rautaoksidi (E 172)  
Kroskarmelloosinatrium  
Kirsikka-aromi  
Aspartaami (E 951)  
Magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Pakattu polyamidi/PVC/alumiini -läpipainopakkaukseen:

Läpipainopakkaukset, joissa 7, 10, 14, 20, 28, 50, 56, 98, 100 ja 200 tablettia.



Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

17969

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26.6.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.12.2008

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

2.10.2019