

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Montelukast Accord 4 mg purutabletit

2–5-vuotiaille pediatriisille potilaille

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg:aa montelukastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Tämä lääke sisältää 1,2 mg:aa aspartaamia (E951) tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Purutabletti

Vaaleanpunainen, täplikäs, soikea, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M4” ja toisella puolella ei ole mitään merkintöjä.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Montelukast Accord 4 mg purutabletit on tarkoitettu astman lisähoidoksi 2–5-vuotiaille pediatriisille potilaille, joilla on lievä tai keskivaikkea astma ja joiden hoitotasapaino on riittämätön inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta huolimatta ja joilla astman kliinistä hoitotasapainoa ei saavuteta tarpeen mukaan annettavalla lyhytvaikutteisella beeta-agonistilla.

Montelukast Accord 4 mg purutabletteja voidaan käyttää myös pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin hoitovaihtoehtona 2–5-vuotiaille lapsille, joilla on lievä krooninen astma ja joilla ei ole ollut äskettäin vakavia, suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astma-kohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.2).

Montelukasti on tarkoitettu myös estohoidoksi 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten astmassa, jossa vallitseva piirre on fyysisen rasituksen laukaisema keuhkoputkien supistuminen.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Aikuisen on valvottava tämän lääkevalmisteen antoa lapselle.

Suosittu annos 2–5-vuotiaille pediatriisille potilaille: yksi 4 mg:n purutabletti kerran vuorokaudessa iltaisin. Sama annostus sopii koko tälle ikäryhmälle. 4 mg:n purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaille lapsille ei ole vahvistettu.

Montelukastinatriumin 4 mg:n purutablettien käyttöä ei suositella alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon.

#### *Yleissuosituks:*

Montelukastin hoitovaikutus astman hoitotasapainon parametreihin ilmenee yhden vuorokauden kuluessa. Potilasta on kehoitettava jatkamaan montelukastihoitoa myös silloin, kun astma on hyvässä hoitotasapainossa sekä astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoja valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole. Annostus on sama molemmille sukupuolille.

#### *Montelukasti hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lievässä kroonisessa astmassa:*

Montelukastia ei suositella yksinään käytettynä keskivaikean kroonisen astman hoitoon. Montelukastin käyttöä hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lasten lievässä kroonisessa astmassa tulee harkita vain silloin, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut vakavia, suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astmakohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määritelmän mukaan astma, jossa oireita ilmenee useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran päivässä; yöoireita ilmenee useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja keuhkotoiminta on normaalia astmakohtausten välillä. Jos tyydyttävää astman hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti yhden kuukauden kuluessa), on arvioitava astman portaittaisen hoidon mukaisesti, tarvitseeko potilas lisäksi toisen tai erilaisen tulehduslääkkeen. Potilaan hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

#### *Montelukasti estohoitona 2-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten astmassa, jossa vallitseva piirre on fyysisen rasituksen laukaisema keuhkoputkien supistuminen:*

Kroonisen astman vallitseva piirre voi olla 2–5-vuotiailla potilailla keuhkoputkien supistuminen, joka vaatii inhaloitavaa kortikosteroidihoitoa. Potilaan tila on arvioitava 2–4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai muuntotyypistä hoitoa.

#### *Montelukastihoito suhteessa muihin astmahoitoihin:*

Inhaloitavan kortikosteroidihoidon lisänä käytettävää montelukastihoitoa ei saa vaihtaa yhtäkkiä inhaloitavaan kortikosteroidiin (ks. kohta 4.4).

#### *Pediatriset potilaat*

4 mg:n purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit on saatavissa vähintään 15-vuotiaille nuorille ja aikuisille.

5 mg:n purutabletit on saatavissa 6–14-vuotiaille lapsille ja nuorille.

4 mg:n purutabletit on saatavissa 2–5-vuotiaille lapsille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pureskellaan ennen nielemistä. Jos Montelukast Accord -annos otetaan ruoan yhteydessä, se on otettava joko 1 tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Potilasta ei tule koskaan ohjeistaa käyttämään suun kautta otettavaa montelukastia akuuttiin astmakohtaukseen vaan pitämään siihen tarkoitettu tavanomainen, asianmukainen lisälääke nopeasti saatavilla. Akuutissa astmakohtauksessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos

potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista beeta-agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Montelukastilla ei tule äkillisesti korvata inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia.

Ei ole tutkimustietoa, joka osoittaisi, että suun kautta otettavaa kortikosteroidiannosta voitaisiin vähentää, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joissakin harvoissa tapauksissa potilaille, jotka käyttävät sellaisia astmalääkkeitä, joihin montelukastikin kuuluu, saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tila ilmenee joskus vaskuliitille tyypillisinä kliinisinä piirteinä, jotka sopivat Churg-Strauss-oireyhtymään, jota hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tavallisesti, joskaan ei aina, tapaukset ovat liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden ottamista.

Montelukast Accord 4 mg purutabletit sisältävät aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 4 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,674 mg fenyylialaniinia/annos.

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

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

Samanaikaisesti fenobarbitaalia saavien potilaiden plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4:n, 2C8:n ja 2C9:n 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 CYP 2C8:n voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti CYP 2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä CYP 2C8:aa *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n substraatti, ja vähemmässä määrin myös CYP 2C9:n ja CYP 3A4:n substraatti. Kliinisessä montelukastin ja gemfibrotsiilin (sekä CYP 2C8:n että 2C9:n estäjä) yhteisvaikutustutkimuksessa gemfibrotsiili lisäsi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Montelukastin annostusta ei tarvitse rutiininomaisesti muuttaa, kun sitä annetaan yhdessä gemfibrotsiilin tai jonkun muun voimakkaan CYP 2C8:n estäjän kanssa, mutta lääkäriin on oltava tietoinen haittavaikutusten lisääntymisen mahdollisuudesta.

*In vitro* –tietojen mukaan kliinisesti merkitseviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia heikompien CYP 2C8:n estäjien (esim. trimetopriimin) kanssa ei ole odotettavissa. Montelukastin anto yhdessä itrakonatsolin, voimakkaan CYP 3A4:n estäjän kanssa ei aiheuttanut montelukastin systeemisen altistumisen mitään merkitsevää lisääntymistä.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukastilla olisi haitallista vaikutusta 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, erittyykö montelukasti äidinmaitoon. Montelukastia voidaan käyttää imettäville äideille ainoastaan silloin kun sen käytön katsotaan olevan ehdottoman välttämätöntä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukastin ei oleteta vaikuttavan potilaan ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheyksien määritelmät: yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4 000 vähintään 15-vuotiasta aikuista ja nuorta astmapotilasta
- 5 mg:n purutabletti: noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta pediatriasta potilasta ja
- 4 mg:n purutabletti: 851 iältään 2–5-vuotiasta pediatriasta potilasta

Montelukastia on arvioitu jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavien kliinisessä tutkimuksessa seuraavasti:

- 4 mg:n rakeet ja purutabletit: 1 038 pediatriasta potilasta iältään 6 kuukaudesta 5 vuoteen

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

Einjärjestelmä	Aikuiset vähintään 15-vuotiaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n = 795)	6–14-vuotiaat pediatriiset potilaat (yksi 8 viikon tutkimus; n = 201) (kaksi 56 viikon	2–5-vuotiaat pediatriiset potilaat (yksi 12 viikon tutkimus; n = 461) (yksi 48 viikon tutkimus;

		<b>tutkimusta; n = 615)</b>	<b>n = 278)</b>
<b>Hermosto</b>	päänsärky	päänsärky	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	vatsakipu		vatsakipu
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			janontunne

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

Yhteensä 502 pediatriasta potilasta iältään 2–5 vuotta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Näitäkään potilaita koskeva turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana.

Markkinoille tulon jälkeinen seuranta

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmäluokan ja erityisen haittavaikutuksen mukaan. Esiintyvyyksiä arvioitiin asianmukaisten kliinisten tutkimusten perusteella.

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintyvyyksiä*</b>
Infektiot	ylähengitystieinfektiot <sup>†</sup>	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyyksiä, mukaan lukien anafylaksi	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	epänormaalit unet, mukaan lukien painajaiset, unettomuus; unissakävely; ahdistuneisuus; kiihtyneisyys, mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )	Melko harvinainen
	huomiokyvyn häiriö, muistin heikkeneminen	Harvinainen
	aistiharhat, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (suisidaalisuus)	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämen tykytykset	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss –oireyhtymä (CSS)	Hyvin harvinainen

	(ks. kohta 4.4)	
	keuhkojen eosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli <sup>‡</sup> , pahoinvointi <sup>‡</sup> , oksentelu <sup>‡</sup>	Yleinen
	suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) kohoaminen,	Yleinen
	hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekatyypinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	ihottuma <sup>‡</sup>	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky, ml. lihaskouristukset	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume <sup>‡</sup>	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen

\*Esiintyvyyksiheys: Määritetty kunkin haittavaikutustermin avulla kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden mukaan: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10,000$  -  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10,000$ ).

<sup>†</sup>Tämä haittavaikutus, jota on ilmoitettu esiintyneen hyvin yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös hyvin yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.

<sup>‡</sup>Tämä haittavaikutus, jota on ilmoitettu esiintyneen yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.

<sup>§</sup> Esiintyvyyksiheys: harvinainen.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Oireet:

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu potilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin myyntiintulon jälkeisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja pediatriiset potilaat saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuisille ja pediatriisille potilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Hoito:

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialysissä ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

*Farmakoterapeuttinen ryhmä:* Systemiset astmalääkkeet, leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03D C03

#### 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) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäten 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 aiheuttaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuisten ja pediatristen potilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Yksittäisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi eosinofiilien määrää merkitsevästi hengitysteissä (ysköksestä määritettyä). Lumelääkkeeseen verrattuna montelukasti vähensi aikuisten ja 2–14-vuotiaiden lasten perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa plaseboon verrattuna.

#### Kliininen teho

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

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV<sub>1</sub> 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammiolla 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 pediatrialle potilaille tehdyssä, 12 viikkoa kestäneessä plasebokontroloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitohoidosta (inhaloitu/sumutettu kortikosteroidi tai inhaloitu/sumutettu natriumkromoglikaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoidoa. 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 beeta-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 plasebokontroloituun tutkimukseen osallistui 2–5-vuotiaita pediatria potilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkittävästi ( $p \leq 0,001$ ) 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 hengitettävää) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 % n luottamusväli 16,9; 44,1).

Plasebokontroloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisiä lapsipotilaita, joilla oli jaksoittain oireita aiheuttava astma, mutta ei jatkuvaoireista astmaa. Potilaat saivat montelukastihoitoa 12 kuukauden ajan joko 4 mg kerran vuorokaudessa tai 12 vuorokauden pituisina hoitosarjoina, joista kukin aloitettiin jaksoittaisten oireiden alkaessa. Montelukastia 4 mg saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä ei todettu merkittävää eroa astma-kohtaukseen johtaneiden astmajaksojen määrässä. Astma-kohtaus määriteltiin astmajaksoksi, joka vaatii joko terveydenhuollon palveluiden käyttämistä, kuten päivystyskäyntiä lääkärin vastaanotolla, ensiavussa tai sairaalassa, tai kortikosteroidihoitoa suun kautta, laskimoon tai lihakseen annettuna.

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

6–14-vuotiaille pediatrialle, joilla oli lievä krooninen astma, tehtiin 12 kuukautta kestänyt tutkimus, jossa verrattiin montelukastin tehoa inhaloitavaan flutikasoniin. Tässä tutkimuksessa montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun mitattiin ensisijaisen päätetapahtuman eli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntymistä, jolloin ei tarvittu muuta astman hoitoa (rescue-free days, RFDs). RFD:ien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6:sta 84,0:aan ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:ään keskimäärin 12 kuukauden hoitojakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means =



pienimmän neliösumman 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<sub>1</sub>-arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV<sub>1</sub>-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV<sub>1</sub>-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).
- Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, laski montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:ään ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:aan. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).
- Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti ensiavussa tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84).
- Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV<sub>1</sub>-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaikavähintään 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 pediatrialle potilaille 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.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

### *Imeytyminen*

Nielty montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C<sub>max</sub>) saavutetaan paastonneen aikuisen plasmassa kolmen tunnin kuluttua (T<sub>max</sub>) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin ottamisesta. 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 ottamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

Kun paastonneille 2–5-vuotiaille pediatrialle potilaille 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 jakaantumistilavuus 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 aikuisten ja pediatristen potilaiden elimistössä havaintorajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on montelukastin metabolian tärkein entsyymi. Lisäksi CYP 3A4 ja 2C9 saattavat osaltaan hieman vaikuttaa metaboliaan, mutta itrakonatsolin, CYP 3A4:n estäjän, ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 3A4, 2A6 ja 2C9 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat edelleen, 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*

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

### *Farmakokinetiikka potilaissa*

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille 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 farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoja.

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen eritys, 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 altistustason 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 useammin epätäydellistä luutumista systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)(SD 200)  
Selluloosa, mikrokiteinen (PH 112)  
Kroskarmelloosinatrium  
Kirsikka-aromi (501027 AP0551)  
Rautaoksidi, punainen (E172)  
Aspartaami (E951)  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA-Al-PVC/alumiini-läpipainopakkaus:  
Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 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**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow, Middlesex  
HA1 4HF, Iso-Britannia

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

28327

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

-

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.09.2016