

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Sandoz 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää montelukastnatriumia vastaten 10 mg montelukastia .

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Sandoz on tarkoitettu astman lisähoidoksi potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa. Montelukast Sandoz voi lievittää myös näiden potilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### Yleissuosituks

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

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

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

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

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

#### *Inhaloitavat kortikosteroidit*

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

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

6 kuukauden – 5 vuoden ikäisten lasten hoitoon on saatavana 4 mg:n rakeet.

#### Antotapa

Suun kautta.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Potilaalle tulee antaa ohjeeksi, että peroraalista montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen ilmaantuessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista beeta-agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule äkillisesti vaihtaa montelukastiin.

Tutkimustietoa ei ole olemassa mahdollisuudesta pienentää tablettimuotoisen kortikosteroidin annosta, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka leukotrieni-reseptoriantagonistien mahdollista syy-yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole osoitettu 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.

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

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

Montelukast Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia ja natriumia. Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromin CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromien CYP3A4, CYP2C8 ja CYP2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiassa sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitatsoni ja repaglinidi) metaboliaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n substraatti ja vähemmässä määrin myös 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa, jossa tutkittiin montelukastia ja gemfibrotsiilia (joka on CYP 2C8:n ja 2C9:n estäjä), gemfibrotsiili nosti systeemisen montelukastialtistuksen 4,4-kertaiseksi. Montelukastiannosta ei tarvitse muuttaa rutiininomaisesti, kun lääkettä käytetään yhdessä gemfibrotsiilin tai muiden voimakkaiden CYP 2C8:n estäjien kanssa, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten mahdollisesta voimistumisesta.

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

#### **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

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

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

#### Imetys

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

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

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

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

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

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

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

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

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

Yhteensä 502 2-5 vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin.

Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esintymistiheys*</b>
<b>Infektiot</b>	Ylähengitystieinfektio <sup>s</sup>	Hyvin yleinen
<b>Veri ja imukudos</b>	Lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	Trombosytopenia	Hyvin harvinainen
<b>Immuunijärjestelmä</b>	Yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	Eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	Epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina**)	Melko harvinainen
	Tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	Hallusinaatiot, disorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsemurha-käyttäytyminen (suisidaalisuus), änkytys, pakko-oireinen häiriö (OCD)	Hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>	Heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
<b>Sydän</b>	Sydämentykytykset	Harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen

	keuhkoeosinofilia	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Ripuli <sup>§§</sup> , pahoinvointi <sup>§§</sup> , oksentelu <sup>§§</sup>	Yleinen
	Suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
<b>Maksa ja sappi</b>	Seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	Hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio).	Hyvin harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Ihottuma <sup>§§</sup>	Yleinen
	Mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	Angioedeema	Harvinainen
	Kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
<b>Munuaiset ja virtsatie t</b>	Kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Kuume <sup>§§</sup>	Yleinen
	Voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintymistiheydet: määritetty kullekin haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden perusteella: Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>), Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), Hyvin harvinainen (<math>&lt; 1/10\ 000</math>)</p> <p>§ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>§§ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>** Esiintymistiheys: Harvinainen</p>		

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 potilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin

siedettävyydestä on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

#### Yliannostuksen oireet

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

#### Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisohjeita. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieni-reseptoriantagonistit

**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 kysteinyylileukotrieni-reseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT (CysLT<sub>1</sub>) –reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieni-välitteisiä 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<sub>1</sub>-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD<sub>4</sub>:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV<sub>1</sub>-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden

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

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV<sub>1</sub> 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin 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).

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

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi 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 %).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkittävästi (FEV<sub>1</sub>-arvon enimmäislasku 22,3 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

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

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) paastonneella aikuisella saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T<sub>max</sub>) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteeseen keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiatertia ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C<sub>max</sub>-arvoon. Valmisteeseen 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 hyötöosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötöosuus vähenee 63 %:in.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itakonatsolin (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 hyötöosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

#### Potilaaseen liittyvät tekijät

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

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen 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 altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus

kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/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**

#### Ydin

Laktoosimonohydraatti  
Hydroksiopropyyllise lluloosa (tyyppi EF)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti

#### Päällyste

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

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

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

25245

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.01.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.06.2020