

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast ratiopharm 5 mg purutabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia (5,20 mg) vastaten 5 mg:aa montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi purutabletti sisältää 0,5 mg aspartaamia (E 951)

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Täplikäs vaaleanpunainen, nelikulmion muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverretty ”93” ja toiselle puolelle ”7425”.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukasti on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi 6–14-vuotiaille 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.

Montelukastia voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukasti on tarkoitettu myös astman estohoitoon 6–14-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Vuorokausiannos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 5 mg:n purutabletti iltaisin. Jos tabletti otetaan ruokailun yhteydessä, montelukasti otetaan tuntia ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen. Tämän ikäryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

*Yleissuositukset:*

Montelukastin terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan montelukastihoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

*Montelukasti lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidin vaihtoehtona:*

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa pitkäaikaista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavien lasten hoitoon voidaan harkita vain, jos potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja jos on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määritelty tilaksi, jossa astman oireita esiintyy useammin kuin kerran viikossa, mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita esiintyy useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa, mutta harvemmin kuin kerran viikossa, ja keuhkojen toiminta on kohtausten välillä normaali. Jos astmaa ei saada seurannan aikana (tavallisesti yksi kuukausi) tyydyttävään hoitotasapainoon, lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarve on arvioitava astmahoidon vaiheittaisen arviointimenetelmän perusteella. Potilaiden astman hoitotasapaino on arvioitava ajoittain.

*Montelukastin käyttö suhteessa muihin astmalääkitykseen.*

Kun montelukastia käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisälääkkeenä, inhaloitavia kortikosteroideja ei saa korvata äkillisesti montelukastilla (ks. kohta 4.4).

### **Erityisryhmät**

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehille että naisille.

#### *Pediatriset potilaat*

Montelukastipurutabletteja ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, koska tuotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tällä potilasryhmällä (ks. kohta 5.1)

Vähintään 15-vuotiaiden nuorten ja aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti. 2–5-vuotiaiden lasten hoitoon on saatavana 4 mg:n purutabletti.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Lastentautien erikoislääkärin tai keuhkosairauksiin erikoistuneen lääkärin on vahvistettava kaikista nuorimpien (6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten) lasten kroonisen astman diagnoosi.

Potilaille on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen astma-kohtausten hoitoon tarkoitettu lääke nopeasti saatavilla. Akuutin astma-kohtauksen 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 vaihtaa äkillisesti 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. Lääkäriin tulee tarkkailla potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyä tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastia käyttävillä aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on raportoitu neuropsykiatrisia häiritsevyyksiä (ks. kohta 4.8). Potilaiden ja lääkäreiden on oltava valppaina neuropsykiatristen häiritsevyyksien varalta. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia tapahtuu. Lääkäriin on arvioitava huolellisesti montelukastihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Tämä valmiste sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Fenyyliketonuriaa sairastavien on otettava huomioon, että jokainen 5 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia.

#### **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) pieneni noin 40 % samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, CYP 2C8 ja CYP 2C9 välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja 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 rosiglitasonilla (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, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin CYP 2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin CYP 2C9 ja CYP 3A4 substraatti. Kliinisessä lääketeraatiotutkimuksessa 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 häiritsevyyksiä voi esiintyä enemmän.

*In vitro* -tulosten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä lääketeraatioita 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.

Myyntiintulon jälkeen saadun maailmanlaajuisen käyttökokemuksen perusteella on raportoitu harvinaisina tapauksina epämuodostumia. Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat vähäiset, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja epämuodostumien (raajojen vikojen) välillä.

Montelukast ratiopharm -purutabletteja voi käyttää raskauden aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

*Imetys*Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö montelukasti ihmisen rintamaitoon.

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

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

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa kroonista astmaa sairastavilla seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit; noin 4000 vähintään 15-vuotiasta aikuista potilasta.
- 5 mg:n purutabletit; noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta 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 potilailla yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

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

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle aikuispotilasjoukolla annettua astmalääkitystä 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 näillä potilailla.

Turvallisuusprofiili 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden osalta ei muuttunut, kun hoitoa jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeen:

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ )

Yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

### **Infektiot**

Hyvin yleinen: ylähengitysteiden infektiot<sup>1</sup>

### **Veri ja imukudos**

Harvinainen: lisääntynyt verenvuototaipumus

### **Immuunijärjestelmä**

Melko harvinainen: yliherkkyysoireet, anafylaksia mukaan lukien

Hyvin harvinainen: eosinofiilien infiltraatio maksaan

### **Psyykkiset häiriöt**

Melko harvinainen: epänormaalit unet, painajaiset mukaan lukien, unettomuus, unissakävely, ärtyisyys, ahdistuneisuus, levottomuus, agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys mukaanlukien, masennus

Harvinainen: vapina

Hyvin harvinainen: hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (itsetuhoisuus), änkytys

### **Hermosto**

Melko harvinainen: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

### **Sydän**

Harvinainen: sydämentykytys

### **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

Melko harvinainen: nenäverenvuoto

Hyvin harvinainen: Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)

### **Ruoansulatuselimistö**

Yleinen: ripuli<sup>2</sup>, pahoinvointi<sup>2</sup>, oksentelu<sup>2</sup>

Melko harvinainen: suun kuivuminen, dyspepsia

### **Maksa ja sappi**

Yleinen: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) suureneminen

Hyvin harvinainen: hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, heptosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)

### **Iho ja ihonalainen kudος**

Yleinen: ihottuma<sup>2</sup>

Melko harvinainen: mustelmat, nokkosihottuma, kutina

Harvinainen: angioedeema

Hyvin harvinainen: erythema nodosum, erythema multiforme

### **Luusto, lihakset ja sidekudos**

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, lihaskrampit mukaan lukien

### **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat**

Yleinen: kuume<sup>2</sup>

Melko harvinainen: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus

<sup>1</sup> Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

<sup>2</sup> Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. 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. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen yliaktiivisuus.

Ei tiedetä, poistuuko montelukasti elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: leukotrieenireseptoriantagonistit, ATC-koodi: R03D C03

Kysteinyylileukotrieenit ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmaa edistävät välittäjäaineet sitoutuvat ihmisen hengitysteiden kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja aiheuttavat muutoksia hengitysteihin, kuten keuhkoputkien supistumista, liman erittymistä, verisuonten läpäisevyyttä ja eosinofiilien aktivoitumista.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT<sub>1</sub>-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 merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Montelukasti vähensi aikuisten ja 2–14-vuotiaiden lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna ja paransi samalla astman kliinistä hoitotasapainoa.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV<sub>1</sub>-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 merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (-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<sub>1</sub>-arvo 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 lähtötilanteesta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV<sub>1</sub>-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<sub>1</sub>-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 prosenttia montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

12 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 2–5-vuotiaille lapsipotilaille kerran vuorokaudessa annettu 4 mg:n montelukastiannos paransi astman hoitotasapainon parametreja lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta samanaikaisesta verrokkihoidosta (inhaloitu/nebulisoitu kortikosteroidi tai inhaloitu/nebulisoitu natriumkromoglikaatti). 60 % potilaista ei saanut mitään verrokkihoitoa. Montelukasti lievitti päiväaikaisia oireita (kuten yskää, hengityksen vinkumista, hengityksen vaivalloisuutta ja toimintojen rajoittumista) sekä yöaikaisia oireita lumelääkkeeseen verrattuna. Montelukasti vähensi myös tarvittaessa käytettävän beeta-agonistin käyttöä sekä astman pahenemisvaiheessa kohtauslääkkeenä käytettävän kortikosteroidin käyttöä lumelääkkeeseen verrattuna. Montelukastihoitoa saaneilla potilailla oli useampia astmattomia päiviä kuin lumelääkettä saaneilla. Hoitovaikutus saatiin heti ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukauden mittaisessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 2–5-vuotiaille lievää astmaa sairastaville lapsipotilaille, joilla oli ajoittaisia pahenemisvaiheita, kerran vuorokaudessa annettu 4 mg:n montelukastiannos vähensi merkitsevästi ( $p \leq 0,001$ ) astman vuosittaisten pahenemisjaksojen määrää lumelääkkeeseen verrattuna (1,60 pahenemisjaksoa montelukastihoidon yhteydessä verrattuna 2,34 pahenemisjaksoa lumelääkkeen yhteydessä), [pahenemisjakso on määritelty vähintään kolmeksi peräkkäiseksi päiväksi, jolloin esiintyy beeta-agonisti- tai kortikosteroidihoitoa (suun kautta tai inhaloituna) vaativia päiväaikaisia oireita tai sairaalahoitoa vaativa astma]. Vuosittaisten pahenemisjaksojen prosentuaalinen väheneminen oli 31,9 % (95 %:n luottamusväli 44,1).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa verrattuna lumelääkkeeseen (FEV<sub>1</sub>: 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 %).

12 kuukauden mittaisessa tutkimuksessa, jossa verrattiin montelukastin ja hengitettävän flutikasonin tehoa lievää kroonista astmaa sairastavien iältään 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden astman saamiseksi hoitotasapainoon, montelukasti lisäsi vähintään yhtä tehokkaasti kuin flutikasoni sellaisten päivien prosenttiosuutta, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (rescue-free days, RFDs), joka oli ensisijainen päätetapahtuma. 12 kuukauden mittaisen hoitojakson aikana niiden päivien keskimääräinen prosenttiosuus, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (RFD) lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 prosentista 84,0 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 60,9 prosentista 86,7 prosenttiin. Ryhmien välisen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD-päivien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7, -0,9), mutta kuitenkin ennalta määritellyissä kliinisen tehon yhdenveroisuuden rajoissa. Sekä montelukasti että



flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa toissijaisilla muuttujilla arvioituna 12 kuukauden mittaisen hoitojakson aikana:

- FEV<sub>1</sub>-arvo suureni montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. Ryhmien välisen FEV<sub>1</sub>-arvon suurenemisen LS-keskiarvo oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06, 0,02). Ennustetun FEV<sub>1</sub>-arvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteeseen nähden oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ennustetun FEV<sub>1</sub>-arvon prosentuaalisen muutoksen ero lähtötilanteeseen LS-menetelmällä laskettuna oli merkittävä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6, -0,7).
- Niiden päivien prosenttiosuus, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, väheni montelukastiryhmässä 38,0 prosentista 15,4 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 38,5 prosentista 12,8 prosenttiin. Ryhmien välinen ero niiden päivien prosenttiosuudessa, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, oli LS-menetelmällä laskettuna merkittävä: 2,7 % (95 %:n luottamusväli 0,9, 4,5).
- Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että potilas tarvitsi suun kautta otettavia steroideja, potilas kävi lääkärin vastaanotolla ilman ajanvarausta, potilas kävi päivystyspoliklinikalla tai joutui sairaalahoitoon) oli montelukastiryhmässä 32,2 % ja flutikasoniryhmässä 25,6 %. Kerroinsuhde (odds ratio) oli merkittävä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04, 1,84).
- Systeemistä (lähinnä suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen aikana oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero oli LS-menetelmällä laskettuna merkittävä: 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 pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen antovälin lopussa.

Asetyyylisalisyylihapolle herkille astmapotilaille, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, annettu montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV<sub>1</sub>: 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<sub>max</sub>) saavutetaan paastonneen aikuisen elimistössä kolmen tunnin kuluttua (T<sub>max</sub>) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Niellyn 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 C<sub>max</sub> saavutetaan kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus pienenee 63 %:iin.

Kun 2–5-vuotiaille lapsipotilaille annettiin paastotilassa 4 mg:n purutabletti,  $C_{\max}$  saavutettiin kahden tunnin kuluttua annon jälkeen. Keskimääräinen  $C_{\max}$ -arvo on 66 % suurempi, kun taas keskimääräinen  $C_{\min}$ -arvo on alhaisempi kuin 10 mg:n tabletin saaneista aikuisista mitattu.

*Jakautuminen:* Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on 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.

Ihmiset maksan mikrosomeilla tehtyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 3A4, 2A6 ja 2C9 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat edelleen, että hoidolliset plasman 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, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetikasta 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 kontrollieläimiin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisillä annoksilla, jotka olivat yli 24-kertaisia kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalisti 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<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: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**

Mannitoli (E 421)

Natriumlauryylisulfaatti

Hydroksipropyyliselluloosaa

Punainen rautaoksidi (E 172)

Kirsikka-aromi PHS-143671: maltodekstriini (maissi) ja muunneltu tärkkelys E 1450 (vahamaissi)

Aspartaami (E 951)

Natriumtärkkelysglykolaatti (maissi), tyyppi A

Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

24 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Alumiini-alumiiniläpipainopakkaus:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 tablettia.

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(T)**

23136

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:30.6.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.5.2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

10.6.2019