

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 122,2 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukasti on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi yli 15-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 riittävästi astman kliinistä hoitotasapainoa. Montelukasti voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

Montelukasti on tarkoitettu myös astman estohoitoon yli 15-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Yleissuosituksset:*

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

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

*Montelukastin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen.*

Montelukasti voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

*Hengitettävät kortikosteroidit:* Montelukastihoitoa voidaan käyttää lisälääkkeenä potilaille, joilla inhaloivat kortikosteroidit yhdessä tarpeen mukaan käytettävien lyhytvaikutteisten beeta-agonistien kanssa eivät riitä pitämään astman oireita riittävästi hallinnassa. Kun montelukastia käytetään hengitettävän kortikosteroidihoidon lisälääkkeenä, montelukastia ei yhtäkkiä saa vaihtaa sisäänhengitettävän kortikosteroidin tilalle (ks. kohta 4.4).

### **Erityisryhmät**

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

### *Pediatriset potilaat*

Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella alle 15-vuotiaiden lasten hoitoon, koska sen tehoa ja turvallisuutta ei ole riittävästi osoitettu (ks. kohta 5.1).

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

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.

Potilaalle on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen astma-kohtauksen 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 yhtäkkiä vaihtaa montelukastivalmisteeseen.

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

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen.

Leukotrieenireseptori-antagonismin yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole voitu osoittaa. Lääkärin on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastia 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 ratiopharm 10 mg -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Montelukastihoitoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on edelleen vältettävä asetyylisalisyylihapoa ja muita tulehduskipulääkkeitä.

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

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

##### *Natrium*

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

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

Montelukastia voidaan käyttää samanaikaisesti muiden astman estohoitoon ja pitkäaikaishoitoon yleisesti käytettyjen lääkkeiden kanssa. Kliiniseen käyttöön suositellulla montelukastiannoksella ei ollut lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkitseviä vaikutuksia seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

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

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

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

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

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

### *Raskaus*

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

Myyntiintulon jälkeisen 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 -tabletteja voi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

### *Imetys*

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

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

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

Montelukastin ei odoteta vaikuttavan potilaan ajokykyyn eikä 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 astmapotilasta.
- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 400 vähintään 15-vuotiasta aikuista astmapotilasta, joilla on kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1750 iältään 6–14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.
- 4 mg:n purutabletit; 851 iältään 2 - 5 vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n rakeet; 175 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 2 vuotta.

Montelukastin vaikutuksia jaksoittaista astmaa sairastavien potilaiden hoidossa on lisäksi selvitetty:

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

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla astmapotilailla yleisesti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 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>Ruoansulatus-elimistö</b>	vatsakipu		vatsakivut	ripuli
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>				ekseemaattinen dermatiitti, ihottuma
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			jano	

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

Yhteensä 502 iältään 2 -5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

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

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeen:

Haittavaikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ),

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

melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ),

harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ),

hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ),

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### **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: epänormaali 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-haitta -tasapainon 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

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu 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 astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT ( $CysLT_1$ ) -reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieenivälitteisiä vaikutuksia ovat mm. keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen. Allergisessa nuhassa nenän limakalvosta vapautuu kysteinyylileukotrienejä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieneille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä  $CysLT_1$ -reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun  $LTD_{4n}$  aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen



verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi 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 merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötilanteesta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV<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 tutkimusajana 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 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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

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

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 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen antovälin lopussa.

Asetyyylisalisyylihapolle herkille astmapotilaille, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, annettu montelukastihoido 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 Farmakokineetiikka

### *Imeytyminen*

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

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

### *Jakautuminen*

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

### *Biotransformaatio*

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt 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 plasman hoidolliset montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

### *Eliminaatio*

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

### *Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa*

Iäkkäiden potilaiden tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen. Montelukastin farmakokineetikasta 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. Kanineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrollieläimiin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisillä annoksilla, jotka olivat yli 24-kertaisia kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukastin on osoitettu läpäisevän istukan ja erittyvän emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5000 mg/kg (15 000 mg/m<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**

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

Päällyste  
keltainen Opadry 20A23676, joka sisältää  
hydroksipropyyliselluloosaa  
hypromelloosia  
titaanidioksidia (E 171)  
keltaista rautaoksidia (E 172)  
punaista rautaoksidia (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30°C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini-alumiini -läpipainopakkaus:

Montelukast ratiopharm 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Teva Sweden AB  
Box 1070  
251 10 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23134

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.6.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.6.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.2.2020