

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

MONTELUKAST APOTEX 4 mg purutabletit  
MONTELUKAST APOTEX 5 mg purutabletit  
MONTELUKAST APOTEX 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*4 mg purutabletti:*

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia.

**Apuaineet:**

**Kukin purutabletti sisältää 4,8 mg aspartaamia.**

*5 mg purutabletti:*

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 5 mg montelukastia.

**Apuaineet:**

**Kukin purutabletti sisältää 6 mg aspartaamia.**

*10 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 10 mg montelukastia.

**Apuaineet:**

**Kukin tabletti sisältää 100 mg laktoosimonohydraattia.**

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

*4 mg purutabletti:*

Vaaleanpunaisia, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joiden yhdelle puolelle on kaiverrettu 'M4'

*5 mg purutabletti:*

Vaaleanpunaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden yhdelle puolelle on kaiverrettu 'M5'.

*10 mg kalvopäällysteinen tabletti*

Beigen värisiä, pyöreitä, kaksoiskuperia kalvopäällysteisiä tabletteja

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

MONTELUKAST APOTEX<sup>1</sup> käyttöaihe on astman hoito lisähoitona potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea jatkuva astma, ja joiden tila ei ole riittävässä määrin hallinnassa inhaloitavien

kortikosteroidien avulla, ja joilla ns. tarvittaessa otettavat lyhytvaikutteiset beeta-agonistit eivät riitä saamaan astmaa kliinisesti hallintaan.

2–14-vuotiailla potilailla MONTELUKAST APOTEX saattaa olla myös vaihtoehtoinen hoito pieninä annoksina inhaloitaville kortikosteroideille potilailla, joilla on lievä jatkuva astma ja joilla ei äskettäin ole ollut sellaisia vaikeita astmakohtauksia, joihin tarvitaan suun kautta otettavia kortikosteroideja, ja jotka todistetusti eivät voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.2)

Yli 15-vuotiailla astmapotilailla, joilla MONTELUKAST APOTEX käyttöaihe on astma, MONTELUKAST APOTEX voi myös antaa oireenmukaista helpotusta kausiluonteiseen allergiseen nuhaan.

MONTELUKAST APOTEX käyttöaihe on myös sellaisen astman ehkäisy, jossa vallitseva komponentti on liikunnan aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

<sup>1)</sup> Kaikki MONTELUKAST APOTEX koskevat tiedot – mikäli sitä ei nimenomaisesti toisin mainita – pätevät myös MONTELUKAST APOTEX 4 ja 5 mg purutabletteihin, samoin kuin MONTELUKAST APOTEX 10 mg kalvopäällysteisiin tabletteihin.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### *10 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

Annos vähintään 15-vuotiaille aikuisille astmapotilaille, tai potilaille joilla on astma ja samanaikainen kausiluonteinen allerginen nuha, on yksi illalla otettava 10 mg tabletti päivässä. MONTELUKAST APOTEX voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen. 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja ei tule käyttää samanaikaisesti yhdessä muiden samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältävien valmisteiden kanssa,

### *5 mg purutabletti:*

Annos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi illalla otettava 5 mg purutabletti päivässä. Jos se otetaan ruoan kanssa, MONTELUKAST APOTEX tulee ottaa 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen. Tässä ikäryhmässä annoksen säätäminen ei ole tarpeen.

### *4 mg purutabletti:*

Annos 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on yksi illalla otettava 4 mg purutabletti päivässä. Jos se otetaan ruoan kanssa, MONTELUKAST APOTEX tulee ottaa 1 tunti ennen ateriaa tai 2 tuntia aterian jälkeen. Tässä ikäryhmässä annoksen säätäminen ei ole tarpeen. 4 mg purutabletteja ei suositella alle 2-vuotiaille.

### **Yleisiä suosituksia:**

MONTELUKAST APOTEX hoitovaikutus astman hallinnan parametreihin tapahtuu yhden päivän aikana. Potilaita on neuvottava jatkamaan MONTELUKAST APOTEX ottamista vaikka heidän astmansa olisikin hallinnassa, samoin kuin pahenevan astman aikana. MONTELUKAST APOTEX ei saa käyttää samanaikaisesti muiden valmisteiden kanssa, jotka sisältävät samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia.

Iäkkäillä potilailla annosta ei tarvitse säätää. Annosta ei tarvitse säätää myöskään potilailla, joilla on munuaisen vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeasta maksan vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita koskevia tietoja ei ole. Annos on sama sekä mies-

että naispuolisille potilaille.

MONTELUKAST APOTEX vaihtoehtoisena hoitona pieninä annoksina inhaloitaville kortikosteroideille lievään jatkuvaan astmaan:

Montelukastia ei suositella monoterapiaksi potilaille, joilla on keskivaikea jatkuva astma.

Montelukastin käyttöä vaihtoehtoisena hoitona pieninä annoksina inhaloitaville kortikosteroideille 2–14-vuotiailla lapsilla, joilla on lievä jatkuva astma, on harkittava vain potilailla, joilla ei äskettäin ole ollut sellaisia vaikeita astmakohtauksia, joihin tarvitaan suun kautta otettavia kortikosteroideja, ja jotka todistetuksi eivät voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.1) Lievä jatkuva astma määritellään astman oireiksi, joita ilmenee useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran päivässä, yön aikana ilmeneviksi oireiksi, joita ilmenee useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa, episodien välillä keuhkot toimivat normaalisti. Jos astmaa ei saada tyydyttävällä tavalla hallintaan jatkokäynnillä (yleensä kuukauden sisällä) on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai erilaisen hoidon tarve astmahoidon portaittaisen järjestelmän mukaisesti. Potilaiden astman hallinta on arvioitava ajoittain.

MONTELUKAST APOTEX sellaisen astman ehkäisyyn, jossa vallitseva komponentti on liikunnan indusoima keuhkoputkien supistuminen.

Liikunnan indusoima keuhkoputkien supistuminen voi olla sellaisen jatkuvan astman vallitseva manifestaatio, joka vaatii hoitoa inhaloiduilla kortikosteroideilla. Potilaat on arvioitava 2–4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saada aikaan, on harkittava lisähoitoa tai erilaista hoitoa.

*4 mg ja 5 mg purutabletit*

MONTELUKAST APOTEX-hoito suhteessa muihin astmahoitoihin.

Kun hoitoa MONTELUKAST APOTEX käytetään lisähoitona inhaloitujen kortikosteroidien kanssa, MONTELUKAST APOTEX ei saa äkillisesti korvata inhaloituja kortikosteroideja (ks. osa 4.4).

*10 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

MONTELUKAST APOTEX-hoito suhteessa muihin astmahoitoihin.

MONTELUKAST APOTEX voidaan lisätä potilaan aikaisempaan hoito-ohjelmaan.

Inhaloitavat kortikosteroidit: MONTELUKAST APOTEX hoitoa voidaan käyttää lisähoitona potilailla, kun inhaloitavat kortikosteroidit sekä ns. tarvittaessa otettavat lyhytvaikutteiset beeta-agonistit eivät riitä saamaan astmaa kliinisesti hallintaan. MONTELUKAST APOTEX ei saa korvata inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.4).

10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat saatavilla aikuisille, jotka ovat vähintään 15-vuotiaita.

5 mg purutabletit ovat saatavilla 6–14-vuotiaille lapsipotilaille.

4 mg purutabletit ovat saatavilla 2–5-vuotiaille lapsipotilaille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lastenlääkärin tai keuhkosairauksien erikoislääkärin on varmistettava pitkittyneen astman diagnoosi hyvin nuorilla lapsilla (iältään 6 kuukautta – 2 vuotta).

Potilaita on neuvottava olemaan koskaan käyttämättä suun kautta otettavaa montelukastia akuuttien astmakohtausten hoitoon ja pitämään tätä tarkoitusta varten olemassa oleva tavanomainen varalääkitys helposti saatavilla. Akuutin kohtauksen sattuessa on käytettävä lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Potilaiden on käännäytävä lääkäriinsä puoleen mahdollisimman pian, jos he tarvitsevat tavanomaista enemmän lyhytvaikutteisten beeta-agonistien inhalaatioita.

Montelukastilla ei saa äkillisesti korvata inhaloitavia tai suun kautta otettavia kortikosteroideja.

Ei ole olemassa tuloksia, joiden mukaan suun kautta otettavia kortikosteroideja voidaan vähentää kun montelukastia annetaan niiden kanssa.

Harvinaisissa tapauksissa astmalääkkeillä, montelukasti mukaan lukien, hoidettavilla potilailla voi ilmetä systeemistä eosinofiliaa, jossa kliiniset piirteet vastaavat joskus Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaista vaskuliittia. Tämä tila hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidihoidolla. Tavallisesti, joskaan ei aina, nämä tapaukset ovat liittyneet suun kautta otettavan kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieni-reseptorin salpaajien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmenemiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaaakaan. Lääkärien tulee tarkkailla potilaita eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito-ohjelma tulee arvioida uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta aspiriinille herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää aspiriinin ja muiden tulehduskipulääkkeiden ottamista.

Alle 2-vuotiailla lapsilla MONTELUKAST APOTEX 4 mg purutablettien tehokkuutta ja turvallisuutta ei tunneta.

##### *4 mg purutabletti:*

MONTELUKAST APOTEX sisältää aspartaamia, fenyylialaniinin lähdettä. Saattaa olla haitallinen ihmisille, joilla on fenyyliketonuria.

##### *5 mg purutabletti:*

MONTELUKAST APOTEX sisältää aspartaamia, fenyylialaniinin lähdettä. Saattaa olla haitallinen ihmisille, joilla on fenyyliketonuria.

##### *10 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

MONTELUKAST APOTEX sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi ottaa MONTELUKAST APOTEX 10 mg kalvopäällysteisiä tabletteja.

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

Montelukastia voidaan käyttää yhdessä muiden astman ehkäisyyn ja pitkäaikaiseen hoitoon yleisesti käytettyjen hoitojen kanssa. Interaktiotutkimuksissa suositellulla montelukastin hoidossa käytettävällä annoksella ei ollut kliinisesti tärkeitä vaikutuksia seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyylioestradioli/noretindroni 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 P3A4 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

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

#### 4.6 Raskaus ja imetys

##### Käyttö raskauden aikana

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

Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja epämuodostumien (esim. raajojen kehityksen puutokset) välillä, joita on harvoin raportoitu maailmanlaajuisessa, markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

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

##### Käyttö imetyksen aikana

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

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukasti ei todennäköisesti vaikuta potilaan kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai huimausta.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Alla lueteltujen haittavaikutusten yleisyys määritellään seuraavasti:

**Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); epätavallinen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )), erilliset ilmoitukset mukaan lukien.**

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Montelukasti on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg kalvopäällysteiset tabletit noin 4 000 aikuisella astmapotilaalla, jotka ovat vähintään 15-vuotiaita.
- 5 mg purutabletit noin 1 750 6–14-vuotiaalla lapsipotilaalla,
- 4 mg purutabletit 851 2–5-vuotiaalla lapsipotilaalla.

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

Elinjärjestelmä	Vähintään 15-vuotiaat aikuispotilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta, n=795)	6–14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon tutkimus, n=201) (kaksi 56 viikon tutkimusta; n=615)	2–5-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 12 viikon tutkimus, n=461) (yksi 48 viikon tutkimus; n=278)	6 kuukauden ikäiset ja korkeintaan 2-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 6 viikon tutkimus; n=175)
<b>Hermosto</b>	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				astma
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	vatsakipu		vatsakipu	ripuli
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				hilseilevä ihotulehdus, ihottuma
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			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.

Kumulatiivisesti 502 2–5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla ainakin 3 kuukauden ajan, 338 6 kuukauden ajan tai pitempään, ja 534 potilasta 12 kuukautta tai pitempään. Pitkäaikaisen hoidon tapauksessa turvallisuusprofiili ei muuttunut näissäkään potilaissa. Turvallisuusprofiili 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisillä lapsipotilailla ei muuttunut jopa 3 kuukauden hoidon aikana.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu valmisteen tultua kliiniseen käyttöön:

*Veri ja imukudos:* lisääntynyt verenvuototaipumus

*Immuunijärjestelmä:* yliherkkyysoireet (mm. anafylaksia), eosinofiilien infiltraatio maksaan

*Psyykkiset häiriöt:* epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus, ärtyisyys, levottomuus, kiihtymys mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen, vapina, masennus, erittäin harvoissa tapauksissa itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (itsetuhoisuus).

*Hermosto* heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

*Sydän:* sydämentykytys

*Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:* nenänverenvuoto

*Maha-suolikanava:* ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu

*Maksa ja sappi:* seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen, kolestaattinen hepatiitti

*Iho ja ihonalainen kudos:* angioedeema, mustelmat, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, erythema nodosum

*Luusto, lihakset ja sidekudos:* nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:* voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus, kuume.

Hyvin harvinaisena on raportoitu Churg-Strauss-oireyhtymää (CSS) astmapotilaille montelukastihoidon aikana (ks. kohta 4.4).

## **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. Näissä aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä turvallisuusprofiilista on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, Leukotrieniireseptoriantagonistit  
ATC-koodi: RO3D CO3

#### Toimintamekanismi

##### Astma

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 astman välittäjäaineet kiinnittyvät kysteinyylileukotrieniireseptoreihin (CysLT), joita esiintyy ihmisen hengitysteissä. Ne aiheuttavat vaikutuksia hengitysteissä, mukaan lukien keuhkoputkien supistuminen, limaneritys, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen.

##### *Kausiluonteinen allerginen nuha MONTELUKAST APOTEX 10 mg kalvopäällysteiset tabletit*

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 astman välittäjäaineet sitoutuvat kysteinyylileukotrieniireseptoreihin (CysLT). CysLT tyyppi-1 (CysLT1) -reseptoreita esiintyy eräissä 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, limaneritys, 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<sub>1</sub>-reseptoriin.

#### Kliiniset tutkimukset

##### Astma

Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD<sub>4</sub>:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen niinkin pieninä annoksina kuin 5 mg. Keuhkoputkien laajentuminen havaittiin kahden tunnin sisällä suun kautta antamisen jälkeen. Beeta-agonistin aiheuttama keuhkoputkia laajentava vaikutus oli additiivinen montelukastin aiheuttamaan vaikutukseen verrattuna. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukastihoito vähensi merkittävästi eosinofiileja hengitysteissä (mitattuna ysköksestä) ja perifeerisessä veressä samalla kun se paransi astman kliinistä hallintaa.



## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

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

5 mg purutabletilla  $C_{\max}$  saavutettiin kahden tunnin sisällä paastonneille aikuisille annon jälkeen. Keskimääräinen oraalinen hyötyosuus on 73 % ja vakiotestiateria vähentää sen 63 %:iin.

$C_{\max}$  saavutetaan 2 tunnin sisällä annosta sen jälkeen kun 4 mg purutabletti annetaan 2–5-vuotiaille paastonneille lapsipotilaille. Keskimääräinen  $C_{\max}$  on 66 % korkeampi kun taas keskimääräinen  $C_{\min}$  on alempi kuin 10 mg tabletin saaneilla aikuisilla.

### Jakaantuminen

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

### Metabolia

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

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450-entsyymit 3A4, 2A6, ja 2C9 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat edelleen, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin hoitovaikutukseen 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 montelukastin oraalista hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

### *Farmakokinetiikka potilaissa*

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. 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. Vaikutusta ei ole havaittu suositellulla annoksella, 10 mg kerran vuorokaudessa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen erityys, mahasuolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoilla haittavaikutukset ilmenivät annoksilla vähintään 150 mg/kg/vrk (>232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna).

Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrolleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalia poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukastin on osoitettu läpäisevän istukan ja erittyvän 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 (noin 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

*4 mg ja 5 mg purutabletit:*

Mikrokiteinen selluloosa (E 460i)

Mannitoli (E 421)

Krospovidoni (tyyppi B)

Punainen rautaoksidi (E 172)

Hydroksiipropyyliselluloosa (E 463)

Dinatriumetyleenidiamiinitetra-asetatti (E 385)

Kirsikkamakuaine

Aspartaami (E 951)

Talkki (E 553b)

Magnesiumstearaatti (E 572ii)

*10 mg kalvopäällysteinen tabletti:*

Mikrokiteinen selluloosa (E 460i)

Laktoosimonohydraatti

Kroskarmelloosinatrium

Dinatriumetyleenidiamiinitetra-asettaatti (E 385)

Magnesiumstearaatti (E 572ii)

Hypromelloosi (E 464)

Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)

Titaanidioksidi (E 171)

Keltainen rautaoksidi (E 172)

Punainen rautaoksidi (E 172)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

36 kuukautta

## **6.4 Säilytys**

Purutabletit: Säilytä alkuperäispakkauksessa suojattuna valolta ja kosteudelta.

Kalvopäällysteiset tabletit Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*4 mg ja 5 mg purutabletit ja 10 mg kalvopäällysteiset tabletit:*

*Alumiini/alumiiniläpipainopakkaus:* on saatavana 28 tabletin pakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Apotex Europe BV

Darwinweg 20, 2333 CR

Leiden, Alankomaat

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

MONTELUKAST APOTEX 4 mg purutabletit	24098
MONTELUKAST APOTEX 5 mg purutabletit	24099
MONTELUKAST APOTEX 10 mg kalvopäällysteiset tabletit	24100

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.03.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.09.2010