

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Mylan 5 mg purutabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia määrän, joka vastaa 5 mg montelukastia. Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi purutabletti sisältää 2 mg aspartaamia (E951).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, halkaisija 7,2 mm johon on painettu ”M” toiselle puolelle ja ”MS2” toiselle puolelle.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Mylan 5 mg purutabletit on tarkoitettu astmahoidon lisälääkkeeksi niille 6–14-vuotiaille potilaille, joilla on inhaloitavien kortikosteroidien käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva, lievä tai keskivaikea krooninen astma, ja joille ei saada riittävää astman kliinistä hoitotasapainoa tarpeen mukaan käytettävillä, lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla.

Montelukast Mylan 5 mg purutabletteja voidaan käyttää myös pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin vaihtoehtona 6–14-vuotiaille potilaille, joilla on lievä krooninen astma ja joilla ei äskettäin ole ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita vakavia astmakohtauksia, ja jotka eivät pysty käyttämään inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukast Mylan 5 mg purutabletit on lisäksi tarkoitettu astmakohtausten estohoitoon 6–14-vuotiaille potilaille, joiden sairauden vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

6–14-vuotiaiden lasten annostus on yksi 5 mg:n purutabletti kerran vuorokaudessa iltaisin. Annostusta ei tarvitse muuttaa tälle ikäryhmälle.

*Yleissuositukset:* Montelukastin terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa parametreissa jo vuorokauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Potilasta on kehotettava jatkamaan Montelukast Mylan 5 mg purutablettien käyttöä myös astman ollessa hoitotasapainossa sekä astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä - keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoja. Annostus on sama sekä mies- että naispuolisille potilaille.

*Montelukast Mylan 5 mg purutabletit lievän kroonisen astman hoidossa; pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona:*

Montelukastia ei suositella ainoaksi lääkkeeksi potilaille, joilla on keskivaikea krooninen astma. Montelukastin käyttöä pieniannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien vaihtoehtona voidaan harkita lievää kroonista astmaa sairastavien lasten hoidossa vain silloin, kun kyseisellä lapsella ei äskettäin ole ollut suun kautta annettavia kortikosteroideja vaatineita, vakavia astma-kohtauksia, ja jos potilas ei kykene käyttämään inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.1).

Astma määritellään lieväksi ja krooniseksi silloin, kun astmaoireita esiintyy päiväsaikaan useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, ja yöllisiä oireita esiintyy useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa, ja kun keuhkojen toiminta kohtausten välillä on normaali. Jos astmaa ei saada tyydyttävään hoitotasapainoon seurantakäyntiin mennessä (tavallisesti yhden kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta), on arvioitava, tarvitseeko potilas lisää tai toisenlaista tulehdusta lievittävää hoitoa astman hoitoporrastuksen perusteella. Potilasta on arvioitava ajoittain astman hoitotasapainon suhteen.

*Montelukast Mylan 5 mg purutabletti ja muut astmalääkitykset*

Kun montelukastia käytetään inhaloitavan kortikosteroidihoidon lisälääkkeenä, Montelukast Mylan 5 mg purutabletteja ei yhtäkkiä saa vaihtaa inhaloitavan kortikosteroidin tilalle (ks. kohta 4.4).

10 mg tabletteja on saatavilla aikuisille ja yli 15-vuotiaille nuorille.

*Pediatriset potilaat*

Montelukast Mylan 5 mg purutabletteja ei saa antaa alle 6-vuotiaille lapsille. Montelukast Mylan 5 mg:n purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

4 mg:n purutabletteja on saatavana 2–5-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoitoon.

4 mg:n vahvuisia rakeita voi olla saatavilla 6 kk–5 vuoden ikäisille pediatrien potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pureskellaan ennen nielemistä. Ruokailujen suhteen Montelukast Mylan 5 mg purutabletit on otettava vähintään yksi tunti ennen aterialaillia tai aikaisintaan kaksi tuntia aterian jälkeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Potilaalle on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei koskaan saa käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon, ja että hänen on pidettävä tavallinen, asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu avaava lääkkeensä aina helposti saatavilla. Mahdollinen akuutti astma-kohtaus on hoidettava lyhytvaikutteisella, inhaloitavalla beeta-agonistilla. Potilaan on mahdollisimman pian otettava yhteys lääkäriin, jos hän tarvitsee tavanomaista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteisista beeta-agonistista.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei yhtäkkiä saa vaihtaa montelukastiin.

Tutkimustietoja siitä, voiko suun kautta otettavien kortikosteroidien annosta pienentää, kun montelukastia käytetään samanaikaisesti, ei ole.

Joissakin harvoissa tapauksissa astmalääkkeitä (mukaan lukien montelukasti) käyttäville potilaille voi kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Straussin

oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan usein hoidetaan systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Nämä tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen annoksen vähentämiseen tai kyseisen lääkityksen lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin pitää tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliittityyppisen ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, on potilaan tila ja hoito-ohjelma 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. Lääkärin on arvioitava huolellisesti montelukastihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

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

#### Montelukast Mylan 5 mg purutabletti sisältää aspartaamia ja natriumia

Aspartaami hydrolysoituu ruoansulatuskanavassa suun kautta annettuna. Hydrolyysin yksi päätuotteista on fenyylialaniini. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, on otettava huomioon, että yksi purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 1,12 mg fenyylialaniinia / annos. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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

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

Montelukastin pitoisuus/aika -käyrän alle jäävä pinta-ala (AUC-arvo) pieneni noin 40 %, kun henkilö sai samanaikaisesti fenobarbitaalia. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 -entsyymien välityksellä, on varovaisuutta noudatettava silloin, kun montelukastia käytetään samanaikaisesti CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 -entsyymejä indusoivien lääkeaineiden, kuten fenytoiinin, fenobarbitaalin tai rifampisiinin, kanssa, etenkin, jos kyseessä on lapsipotilas.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet montelukastin olevan voimakas CYP 2C8 -entsyymin estäjä. Montelukastilla ja rosiglitasonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiassa CYP 2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti kuitenkin, ettei montelukasti estä CYP 2C8 -entsyymiä *in vivo*. Siksi montelukastin ei odoteta muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakselin, rosiglitasonin ja repaglinidin) metaboliaa merkittävällä tavalla.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP2C8:n substraatti, ja vähäisemmässä määrin 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä montelukastin ja gemfibrotsiilin (CYP 2C8 ja 2C9:n estäjä) lääkeaineinteraktiotutkimuksessa, gemfibrotsiilihoito lisäsi systeemistä altistusta montelukastille 4,4-kertaisesti. Montelukastin ja gemfibrotsiilin tai muiden voimakkaiden CYP 2C8:n estäjien samanaikaisen käytön aikana ei annostusta normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkärin tulee olla tietoinen haittavaikutusten mahdollisesta lisääntymisestä.

*In vitro* -tutkimustiedon perusteella, kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia vähemmän voimakkaiden CYP 2C8:n estäjien kanssa (esim. trimetopriimi) ei ole odotettavissa. Samanaikainen montelukastin ja itrakonatsolin, joka on voimakas CYP 3A4:n estäjä, käyttö ei aiheuttanut merkittävää montelukastin systeemisen altistuksen suurentumista.

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Raskaus

Suoritetut eläinkokeet eivät viittaa haitallisiin vaikutuksiin raskauden kulkuun tai alkion/sikiön kehitykseen.

Raskaustietokantoihin kertyneet, niukat tiedot eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja niiden epämuodostumien (eli raajaepämuodostumien) välillä, joita on ilmoitettu eri puolilla maailmaa joissakin harvoissa tapauksissa lääkeaineen markkinoille tulon jälkeen.

Montelukast Mylan 5 mg purutabletteja saa käyttää raskausaikana vain, jos sen käyttöä pidetään selvästi välttämättömänä.

### Imetys

Rotilla suoritetut eläinkokeet ovat osoittaneet montelukastin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3). Ei kuitenkaan tiedetä, erittykö montelukasti äidinmaitoon.

Montelukast Mylan 5 mg purutabletteja tulee käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukastilla ei ole haitallista vaikutusta potilaan ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Yksittäisissä tapauksissa on kuitenkin raportoitu uneliaisuutta tai heitehuimausta.

## 4.8 Haittavaikutukset

Montelukastin vaikutuksia on arvioitu pitkäaikaista astmaa sairastaville tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja on tutkimuksissa annettu noin 4 000 aikuiselle ja  $\geq 15$ -vuotiaalle nuorelle potilaalle ja
- 5 mg:n purutabletteja on tutkittu noin 1 750 pediatriisella potilaalla ikäluokassa 6 - 14 vuotta.

Seuraavia lääkkeen käyttöön liittyviä haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen yleisesti ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ) kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla, ja useammin kuin lumelääkitystä saaneilla potilailla:

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Aikuiset ja <math>\geq 15</math>-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n = 795)</b>	<b>Pediatriiset, 6-14-vuotiaat potilaat (yksi 8 viikon tutkimus; n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta; n = 615)</b>
<b>Hermosto</b>	päänsärky	päänsärky
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	vatsakipu	

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle aikuispotilaiden joukolle annettua lääkitystä jatkettiin pisimmillään kahden vuoden ajan, ja 6-14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä jatkettiin pisimmillään 12 kuukauden ajan.

### Haittavaikutustaulukko

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja haittavaikutustermin mukaan alla olevassa taulukossa. Yleisyyskategoriat arvioitiin kliinisten tutkimuksien perusteella.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esintyvyyksiheys*</b>
Infektiot	ylähengitystieinfektiot†	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyyksireaktiot, mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	epänormaalit unet, mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, levottomuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )	Melko harvinainen
	tarkkaavaisuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireinen käyttäytyminen, änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Straussin oireyhtymä (CSS) (ks kohta 4.4), keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli‡, pahoinvointi‡, oksentelu‡	Yleinen
	suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma‡	Yleinen
	mustelmat, urtikaria, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen

Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume <sup>‡</sup>	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, edeema	Melko harvinainen
<p>* Yleisyysluokittelu: Määritely jokaisen haittavaikutuksen kohdalta kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden mukaan: Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>), Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt;1/10</math>), Melko harvinainen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt;1/100</math>), Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt;1/1000</math>), Hyvin harvinainen (<math>&lt;1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> Tämä haittavaikutus, raportoitu hyvin yleisenä potilailla, jotka saivat montelukastihoitoa, raportoitiin myös hyvin yleisenä potilailla, jotka saivat lumelääkettä kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p><sup>‡</sup> Tämä haittavaikutus, raportoitu yleisenä potilailla, jotka saivat montelukastihoitoa, raportoitiin myös yleisenä potilailla, jotka saivat lumelääkettä kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p><sup>§</sup> Yleisyysluokka: harvinainen</p>		

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan saamisen 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

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu aikuispotilaille enimmillään 200 mg/vrk ja 22 viikon ajan; ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan. Kummassakaan edellä mainituista tapauksista ei havaittu kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä sekä kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu akuutteja yliannostustapauksia, joissa aikuiset ja lapset ovat saaneet montelukastia jopa 1 000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Havaitut kliiniset ja laboratoriotuloksia koskeneet löydökset olivat yhdenmukaiset aikuis- ja lapsipotilaista todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

#### Yliannostuksen oireet

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaiset montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Tällaisia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen ylivilkkaus.

#### Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Ei tiedetä, onko montelukasti

dialysoitavissa peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

**Farmakoterapeuttinen ryhmä:** Leukotrieenireseptoriantagonistit

**ATC-koodi:** R03DC03

#### Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> ja LTE<sub>4</sub>) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia, tehokkaasti tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä merkittävät, astmareaktioita edistävät välittäjäaineet sitoutuvat ihmisen hengitysteissä oleviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT), minkä seurauksena ne aiheuttavat erilaisia hengitystiereaktioita; mukaan lukien keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, jolla on suuri affiniteetti CysLT<sub>1</sub>-reseptoreihin, joihin se myös sitoutuu selektiivisesti. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD<sub>4</sub>:n aikaansaaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa lääkkeen nielemisestä. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman niin varhais- kuin myöhäisvaiheenkin keuhkoputkien supistumisen. Lumelääkkeeseen verrattuna montelukasti pienensi ääreisverenkierrossa olevien eosinofiilien määrää sekä aikuis- että lapsipotilaiden elimistössä. Erillisessä tutkimuksessa montelukastihoito pienensi merkittävästi eosinofiilien määrää hengitysteissä (yskösmääritys) ja ääreisverenkierron eosinofiilien määrää, ja paransi astmaoireiden kliinistä hallintaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisia koskeneissa tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV<sub>1</sub>-arvoa (muutos lähtötilanteesta 10,4 % vs. 2,7 %); aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötilanteesta 24,5 l/min vs. 3,3 l/min); sekä vähensi merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % vs. -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi montelukasti- kuin plaseboryhmässä.

Aikuisia koskeneissa tutkimuksissa on osoitettu, että montelukasti vaikuttaa additiivisesti inhaloitavan kortikosteroidin kliiniseen vaikutukseen (FEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti 5,43 % vs. beklometasoni 1,04 %; beeta-agonistien käytössä vastaavat luvut olivat -8,70 % vs. 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog x 2/vrk inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (FEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta prosentteina: montelukasti 7,49 % vs. beklometasoni 13,3 %; beeta-agonistien käytössä vastaavat luvut olivat -28,28 % vs. -43,89 %). Beklometasoniin verrattuna prosentuaalisesti suuri osa montelukastia saaneista potilaista saavutti kuitenkin samanlaisen kliinisen vasteen (esim. 50 %:lla beklometasonia saaneista potilaista FEV<sub>1</sub>-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista saavutti saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, johon osallistui 6–14-vuotiaita pediatria potilaita, 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi hengitystoimintaa merkittävästi verrattuna lumelääkkeeseen (FEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta 8,71 % vs. 4,16 %; aamu-PEF: muutos

lähtötilanteesta 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) ja vähensi tarvittaessa käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % vs. +8,2 %).

12 kuukautta kestäneessä, lievää kroonista astmaa sairastaville 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa verrattiin montelukastin ja inhaloitavan flutikasonin tehokkuutta astman hallinnassa. Tulosten mukaan montelukasti lisäsi vähintään yhtä tehokkaasti kuin flutikasoni sellaisten päivien prosenttiosuutta, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (rescue-free days, RFD, ensisijainen päätetapahtuma). 12 kuukauden hoitajakson aikana niiden päivien keskimääräinen prosenttiosuus, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu, suureni montelukastiryhmässä 61,6–84,0 % ja flutikasoniryhmässä 60,9–86,7 %. Ryhmien välisen pienimmän neliösumman menetelmällä laskettujen keskiarvojen ero RFD-päivien lukumäärän suurenemisessa oli tilastollisesti merkitsevä: -2,8 (95 %:n luottamusväli: -4,7; -0,9), mutta kuitenkin ennalta määritellyissä kliinisen tehon yhdenveroisuuden rajoissa. 12 kuukauden hoitajakson aikana sekä montelukasti että flutikasoni paransivat myös astman hoitotasapainoa toissijaisilla muuttujilla arvioituna:

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 keskiarvo oli pienimmän neliösumman menetelmällä laskettuna -0,02 litraa (95 %:n luottamusväli: -0,06; 0,02). Ennustettu FEV<sub>1</sub>-arvo suureni lähtötilanteesta montelukastiryhmässä 0,6 % (keskiarvo) ja flutikasoniryhmässä 2,7 % (keskiarvo). Ennustetun FEV<sub>1</sub>-arvon prosentuaalisen muutoksen ero lähtötilanteeseen oli pienimmän neliösumman menetelmällä laskettuna merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli: -3,6; -0,7).

Niiden päivien prosenttiosuus, jolloin potilas tarvitsi 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 pienimmän neliösumman menetelmällä laskettuna merkitsevä: 2,7 % (95 %:n luottamusväli: 0,9; 4,5). Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi astma-kohtaus (astma-kohtauksen määritelmä: ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että potilas tarvitsi suun kautta otettavia steroideja, potilas joutui käymään lääkärin vastaanotolla ilman ajanvarausta, potilas kävi päivystyspoliklinikalla tai joutui sairaalahoitoon), oli montelukastiryhmässä 32,2 % ja flutikasoniryhmässä 25,6 %. Kerroinsuhde (odds ratio) (95 %:n luottamusväli) oli merkitsevä: 1,38 (1,04; 1,84).

Systemistä (pääasiassa suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus oli tutkimusaikana montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero oli pienimmän neliösumman menetelmällä laskettuna 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>-arvo pieneni enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä vs. 32,40 % lumelääkeryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtöarvosta oli 44,22 min montelukastiryhmässä vs. 60,64 min lumelääkeryhmässä). Tämä vaikutus oli yhdenmukainen koko 12 viikon tutkimuksen ajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös pediatriisille potilaille suoritettuna, lyhytkestoisessa tutkimuksessa (FEV<sub>1</sub>-arvo pieneni enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä vs. 26,11 % lumelääkeryhmässä; FEV<sub>1</sub>-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtöarvosta oli 17,76 min vs. 27,98 min). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin kerran vuorokaudessa tapahtuvan annon annosvälin lopussa.

Asetyyylisalisyylihapolle herkissä astmapotilaissa, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai suun kautta, montelukastihoido paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV<sub>1</sub>-arvon muutos lähtötilanteesta 8,55 % vs. -1,74 %; beeta-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötilanteesta -27,78 % vs. 2,09 %).

## 5.2 Farmakokinetiikka



### Imeytyminen

Nielty montelukasti imeytyy nopeasti. 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin ottamisen jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus paastonneen aikuisen plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 3 tunnin kuluttua ( $T_{max}$ ). Niellyn valmisteeseen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 64 %. Vakioateria ei vaikuta niellyn valmisteeseen biologiseen hyötyosuuteen eikä  $C_{max}$ -arvoon. Valmisteeseen turvallisuus ja teho on osoitettu kliinisissä tutkimuksissa, joissa 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti otettiin ruokailuajankohdista riippumatta.

5 mg:n purutabletin ottamisen jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus paastonneen aikuisen plasmassa ( $C_{max}$ ) saavutetaan 2 tunnin kuluttua. Suun kautta otetun valmisteeseen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 73 %, ja arvo pienenee 63 %:iin vakioaterian jälkeen.

### Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 8–11 litraa. Rotilla suoritetut tutkimukset, joissa käytettiin radioaktiivisesti merkittyä montelukastia, osoittivat montelukastin pääsevän veri-aivoesteeseen läpi vain niukasti. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli hyvin pieni kaikissa muissakin kudoksissa 24 tunnin kuluttua valmisteeseen annosta.

### Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä hyvin suurelta osin. Hoitoannoksilla tehdyissä tutkimuksissa montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa jäivät havainnointirajan alapuolelle sekä aikuisten että lasten elimistössä.

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi entsyymeillä CYP3A4 ja 2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itrakonatsolin, joka on CYP3A4:n estäjä, ei todettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä ominaisuuksia terveissä koehenkilöissä, jotka saivat 10 mg montelukastia päivittäin. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että montelukastin hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet plasmassa eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien merkitys montelukastin hoitovaikutukseen on vähäinen.

### Eliminaatio

Montelukastin plasmapuhdistuma on terveissä aikuisissa keskimäärin 45 ml/min. Kun radioaktiivisesti merkittyä montelukastia annettiin suun kautta, erittyi 86 % radioaktiivisuudesta viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto yhdessä suun kautta annetun montelukastin biologista hyötyosuutta koskevien arvioiden kanssa osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

### Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Annostusta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille eikä lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville. Tutkimuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei oletettavasti tarvitse muuttaa. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pisteet yli 9) sairastavien potilaiden elimistössä ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset verrattuna aikuisten suositusannokseen) on havaittu pienentävän teofylliinipitoisuutta plasmassa. Tätä vaikutusta ei ole todettu käytettäessä suositusannosta, eli 10 mg kerran vuorokaudessa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä ja ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuusoireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljeneritys, ruoansulatuskanavaoireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Näitä oireita ilmeni käytettäessä annoksia, jotka aiheuttivat yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen

kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutuksia ilmeni annoksesta 150 mg/kg/vrk alkaen (= yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn sellaisella systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa annoksella 200 mg/kg/vrk (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaneilla tehdyissä tutkimuksissa poikasilla todettiin enemmän luutumishäiriöitä kuin kontrolliryhmän eläimillä sellaisella systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen verrattuna kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu, 5 000 mg:n/kg montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia (annos vastaa 15 000 mg/m<sup>2</sup> hiirille ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> rotille). Kyseinen annos on suurin testattu kerta-annos. Tämä annos on 25 000-kertainen aikuisille ihmisille suositeltuun vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus verrattuna kliinisen annoksen aikaansaamaan altistukseen), montelukastilla ei todettu fototoksisia vaikutuksia hiirille UVA:n, UVB:n ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

Montelukasti ei ollut mutageeninen *in vitro*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se ollut tuumorigeeninen jyrksijöillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
Mikrokiteinen selluloosa  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti  
Natriumlauryylisulfaatti  
Kolloidinen vedetön piidioksidi  
Aspartaami (E951)  
Kirsikka-aromi 501027 AP 0551 [sisältää maissimaltodekstriiniä, bentsyylialkoholia (E1519), trietyylisitraattia (E1505)]

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Läpipainopakkaus: 3 vuotta.  
HDPE-pullo: 3 vuotta. Pullon avaamisen jälkeen 100 päivää.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

PA/alumiini/PE-alumiiniläpipainopakkaus, pakkauskoot 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 112 ja 200 tablettia.

Pahvikoteloon pakatut, yksittäisannospakatut läpipainolevyt (alumiini/alumiini), pakkauskoot 28 x 1 tablettia.

Valkoinen HDPE-pullo, jossa on valkoinen läpinäkymätön polypropyleenikorkki. Korkki sisältää kosteutta imevää vanua ja kuivausaineen. Pakkauskoot 28, 56, 100, 112, 200 ja 500 tablettia

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Mylan AB  
PL 23033  
10435 Tukholma  
Ruotsi

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

28504

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.6.2011  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.6.2013

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.2.2021