

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AIRATHON 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

*Apuaine:* Laktoosimonohydraatti 89,3 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Beigen värinen, pyörästetty, nelikulmainen, kalvopäällysteinen, koko 7,9 mm x 7,9 mm, toinen puoli on tasainen ja toisella puolella on merkintä 117.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

AIRATHON on myös tarkoitettu astman estohoitoon tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

*Yleissuositukset.* AIRATHON-valmisteen terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. AIRATHON voidaan ottaa ruoan kanssa tai erikseen. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan AIRATHON-lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana. AIRATHON-valmistetta ei saa käyttää samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia sisältävien valmisteiden kanssa.

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

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

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

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

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

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule äkillisesti vaihtaa montelukastiin.

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

Joillekin harvoille astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tavallisesti, joskaan ei aina, tapaukset ovat liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkäriin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

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

Potilaiden, joilla on harvinainen, perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pitäisi käyttää tätä lääkettä.

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

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

Plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu sytokromien P3A4, P2C8 ja P2C9 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromien P3A4, P2C8 ja P2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (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 entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

*In vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin sytokromien P2C9 ja P3A4 substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä sytokromin P2C8 että P2C9 estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta sytokromin P2C8 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 sytokromin P2C8 estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva sytokromin P3A4 estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### *Käyttö raskauden aikana*

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

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

AIRATHONia 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.

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

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

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 vähintään 15-vuotiasta aikuispotilasta, joilla on astma.
- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 400 vähintään 15-vuotiasta aikuispotilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletti: noin 1750 6-14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Vähintään 15-vuotiaat aikuispotilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta; n=795)</b>	<b>Lapsipotilaat 6-14-vuotiaat (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 määrälle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin aina kahteen vuoteen asti ja 6-14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä aina 12 kuukauteen asti.

Kokemukset lääkkeen markkinoille tulemisen jälkeen

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>	<b>Esiintymistiheys*</b>
Infektiot	ylähengitystieinfektiot †	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina <sup>§</sup> )	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus)	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli <sup>‡</sup> , pahoinvointi <sup>‡</sup> , oksentelu <sup>‡</sup>	Yleinen
	suun kuivuminen, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen	Yleinen
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen

Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma ‡	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume ‡	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. 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>† Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen hyvin yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös hyvin yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>‡ Tämä haittavaikutus, jonka raportoitiin esiintyneen yleisenä montelukastia saaneilla potilailla, raportoitiin esiintyneen myös yleisenä plaseboa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>§ Esiintymistiheys: Harvinainen</p>		

#### 4.9 Yliannostus

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu potilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuis- ja lapsipotilaille tehdyissä tutkimuksissa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia. 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:* Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03D C03

Kysteinyylileukotrieenit (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT (CysLT<sub>1</sub>) –reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieenivälitteisiä vaikutuksia ovat mm. keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen. Allergisessa nuhassa nenän limakalvosta vapautuu kysteinyylileukotrieeniä allergenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen

altistamisen kysteinyylileukotrieeneille 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>-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD<sub>4</sub>:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

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

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV<sub>1</sub> 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV<sub>1</sub> 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurelle osalle montelukastia saaneista potilaista saatiin kuitenkin beklometasoniin verrattuna samanlainen kliininen vaste (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV<sub>1</sub>-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6-14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (FEV<sub>1</sub>: muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

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

17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

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

## 5.2 Farmakokinetiikka

*Imeytyminen.* Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C<sub>max</sub>) paastonneella aikuisella saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T<sub>max</sub>) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun 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 saavutetaan C<sub>max</sub> kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:in.

*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.

Sytokromi P450 2C8 on pääentsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi sytokromeilla P3A4 ja P2C9 voi olla vähäinen vaikutus, vaikka itrakonatsolin (sytokromin P3A4 estäjä) ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä vapaaehtoisilla, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

*Eliminaatio.* Terveissä aikuisissa montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin 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 kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoja.

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen erityminen, mahasuolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksista, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisellä altistustasolla, joka ylitti kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontroleihin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m<sup>2</sup> hiirelle ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg painava aikuinen).

Tutkimuksissa, joissa enimmäisannos oli 500 mg/kg/vrk (n. yli 200-kertainen systeeminen altistus), montelukastia ei todettu fototoksiseksi hiirille UVA-, UVB- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Kroskarmelloosinatrium  
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)  
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:  
Hypromelloosi  
Hydroksipropyyliselluloosa (E 463)  
Titaanidioksidi (E 171)  
Punainen ja keltainen rautaoksidi (E 172)  
Karnaubavaha

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys



Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

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

Pakattu polyamidi/PVC/alumiiniläpipainopakkaukseen:

Läpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 ja 200 tablettia.

Läpipainopakkaukset (yksittäispakattu): 49, 50 ja 56 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

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

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Alankomaat

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

27196

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

20.10.2009

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

13.11.2013