

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Orion 5 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Montelukast Orion 5 mg purutabletti sisältää 5,2 mg montelukastinatriumia vastaten 5 mg montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Aspartaami (E951) 0,375 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, pyöreä, päällystämätön tabletti, jossa jakouurre molemmilla puolilla.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Orion on tarkoitettu astman lisähoidoksi 6–14-vuotiaille potilaille, joiden lievä tai keskivaikea krooninen astma on inhaloitavan kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa.

Valmistetta voidaan myös käyttää pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville 6–14-vuotiaille potilaille, jos potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidia vaativia vakavia astma-kohtauksia, ja on todettu, ettei potilas voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Montelukast Orion on tarkoitettu myös astman estohoitoon, kun taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

6–14-vuotiailla lapsilla suositeltu annostus on yksi 5 mg:n purutabletti vuorokaudessa illalla. Lääke tulee ottaa tyhjään mahaan eli vähintään tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen. Annostusta ei tarvitse muuttaa tässä ikäryhmässä.

Yleissuositukset. Montelukast Orionin terapeuttinen vaikutus näkyy astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta neuvotaan jatkamaan Montelukast Orion -lääkitystä, vaikka astma olisi hoitotasapainossa, kuten myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden

annostusta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä ei ole tietoja potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä miehillä että naisilla.

Montelukast Orion lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavilla lapsilla voidaan harkita vain, jos potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, että potilas ei voi käyttää inhaloitavia kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astmaoireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa. Kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaalia. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoiton tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava säännöllisesti.

Montelukast Orionin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun Montelukast Orionia käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei pidä vaihtaa äkillisesti kyseiseen valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

Aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille on saatavana 10 mg tabletit.

Pediatriset potilaat

Montelukast Orion 5 mg purutabletteja ei pidä antaa alle 6-vuotiaille lapsille. Montelukast Orion 5 mg purutablettien turvallisuutta tai tehoa ei ole osoitettu alle 6-vuotiailla lapsilla.

2–5-vuotiaille lapsille on saatavana 4 mg purutabletit.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit voidaan pureskella tai niellä kokonaisina. Tabletti niellään riittävän nestemäärän (esim. vesilasillisen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle annetaan ohjeeksi, että suun kautta annettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astma-kohtauksen hoitoon ja että tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu varalääke on pidettävä nopeasti saatavilla. Akuutissa astma-kohtauksessa on käytettävä lyhytvaikutteista inhaloitavaa beeta-agonistia. Jos potilaan on inhaloitava lyhytvaikutteista beeta-agonistia tavallista useammin, hänen on otettava yhteys lääkäriin mahdollisimman pian.

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule vaihtaa äkillisesti montelukastiin.

Tutkimustietoa ei ole siitä, että tablettimuotoisen kortikosteroidin annostusta voitaisiin pienentää, kun montelukastia käytetään samanaikaisesti.

Joillekin harvoille astmalääkkeitä (kuten montelukastia) käyttäville potilaille saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg–Straussin oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Nämä tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieenireseptoriantagonismiin ei ole osoitettu, lääkärin on tarkkailtava potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito on

arvioitava uudelleen.

Montelukastihoitoa saavien asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden on vältettävä edelleen asetyylisalisyylihapon ja muiden NSAID-lääkkeiden käyttöä.

Montelukast Orion -valmistetta käyttävillä aikuisilla, nuorilla ja lapsilla on raportoitu neuropsykiatrisia häiritseviä tapahtumia (ks. kohta 4.8). Potilaiden ja lääkäreiden on oltava valppaina neuropsykiatristen häiritsevien tapahtumien varalta. Potilaita ja/tai heitä hoitavia henkilöitä on ohjeistettava ilmoittamaan lääkärille, jos tällaisia muutoksia tapahtuu. Lääkärien on arvioitava huolellisesti Montelukast Orion -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Montelukast Orion sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde ja joka voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria. Yksi 5 mg tabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,211 mg fenyylialaniinia/annos.

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 yhteisvaikutustutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Montelukastin pitoisuuspinta-ala (AUC) plasmassa oli noin 40 % pienempi samanaikaisesti fenobarbitaalia saavilla potilailla. Koska montelukasti metaboloituu CYP3A4:n, CYP2C8:n ja CYP2C9:n välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on noudatettava varovaisuutta, kun annetaan samanaikaisesti montelukastia ja CYP3A4-, CYP2C8- ja CYP2C9-induktoreita kuten fenytoinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on voimakas CYP2C8:n estäjä.

Montelukastilla ja rosiglitasonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti CYP2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä CYP2C8:n aktiivisuutta *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta muuttavan merkittävästi tämän entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP2C8:n substraatti ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:n ja CYP3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä CYP2C8:n että CYP2C9:n estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta CYP2C8:n estäjää annostusta ei normaalisti tarvitse muuttaa, mutta lääkärin on huomioitava että häiritseviä vaikutuksia voi esiintyä enemmän.

In vitro -tulosten perusteella ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä lääkeinteraktioita vähemmän voimakkaiden CYP2C8:n estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva CYP3A4:n estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Maailmanlaajuisessa markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa on ilmoitettu harvinaisina epämuodostumia (raajojen kehityksen puutoksia). Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat niukat, mutta ne eivät viittaa montelukastin ja epämuodostumien väliseen syy-yhteyteen.

Montelukast Orion -valmistetta voidaan 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, erittyvätkö montelukasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Montelukast Orion -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukasti ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai huimausta on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskeviin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut jatkuvaoireista astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg tabletit: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiaista nuorta.
- 5 mg purutabletit: noin 1 750 lapsipotilasta (ikä 6–14 vuotta).

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia ilmoitettiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla potilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ja haittavaikutusten ilmaantuvuus oli suurempi kuin lumelääkityillä potilailla:

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret (kaksi 12 viikon tutkimusta, n = 795)	Lapsipotilaat 6–14-vuotiaat (yksi 8 viikon tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta, n = 615)	Lapsipotilaat 2–5-vuotiaat (yksi 12 viikon tutkimus, n = 461) (yksi 48 viikon tutkimus, n = 278)
Hermosto	päänsärky	päänsärky	
Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu		vatsakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle joukolla aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin enintään 2 vuotta ja 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden lääkitystä enintään 12 kk.

Haittavaikutustaulukko

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.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	ylähengitystieinfektiot ¹	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt	epänormaali unet mukaan lukien	Melko harvinainen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
	painajaiset, unettomuus, unissakävely, tuskaisuus, ahdistuneisuus mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen yliaktiivisuus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina ²)	
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytyt	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	eosinofiilinen keuhkokuume	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli ³ , pahoinvointi ³ , oksentelu ³	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 kudus	ihottuma ³	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 ³	Yleinen
	voimattomuus/väsytys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen

*Esiintymistiheys: Määritelty jokaiselle haittavaikutukselle kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoitujen tapausten määrän perusteella. Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

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

² Esiintymistiheys: harvinainen

³ 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Yliannostuksen oireet

Montelukastin markkinoille tulon jälkeisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia. Niissä aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kk ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset löydökset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa aikuis- ja lapsipotilailla. Valtaosaan yliannostustapauksista ei liittynyt haittavaikutuksia. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieni-reseptoriantagonistit, ATC-koodi: R03DC03

Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) ovat voimakasvaikutteisia inflammatorisia eikosanoideja, jotka vapautuvat eri soluista, kuten syöttösoluista ja eosinofiileista. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieni-reseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä, lisäten verisuonten läpäisevyyttä ja aktivoiden eosinofiileja.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa jo 5 mg montelukastiannos esti inhaloidun LTD_4 :n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin 2 tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialistuksen aiheuttaman varhais- ja myöhäsvaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti pienensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti pienensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuisilla ja 2–14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti pienensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi astmaoireiden hallintaa lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV₁-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 merkittävästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että montelukastin ja inhaloitavan kortikosteroidin samanaikaisella käytöllä on additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta (%): inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin: FEV₁ 5,43 % ja 1,04 %; beeta-agonistien käyttö -8,70 %

ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kahdesti vuorokaudessa tilanjatkeella varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta (%): montelukasti verrattuna beklometasoniin: FEV₁ 7,49 % ja 13,3 %; beeta-agonistien käyttö -28,28 % ja -43,89 %). Suurella osalla montelukastia saaneista potilaista kliininen vaste oli kuitenkin samaa luokkaa kuin beklometasonia saaneilla (esim. 50 prosentilla beklometasonia saaneista potilaista FEV₁-arvo parani vähintään noin 11 % lähtötasosta, kun taas noin 42 %:lla montelukastia saaneista potilaista vaste oli sama).

12 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia lumelääkkeeseen verrattuna 2–5-vuotiailla lapsipotilailla riippumatta samanaikaisesta ylläpitoehdosta (inhaloitua kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglicaatti). Potilaista 60 % ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoitoa. Montelukasti paransi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita lumelääkkeeseen verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä ja kortikosteroidihoitoa lumelääkkeeseen verrattuna. Montelukastia saaneilla potilailla oli enemmän oireettomia päiviä kuin lumelääkettä saaneilla. Hoitovaste saatiin ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 2–5-vuotiaita lapsipotilaita, joilla oli lievä astma ja astman pahenemisvaiheita. Tutkimuksessa 4 mg montelukastia kerran vuorokaudessa vähensi merkitsevästi ($p \leq 0,001$) astman pahenemisvaiheiden vuosittaista määrää lumelääkkeeseen verrattuna (montelukastilla 1,60 pahenemisvaihetta ja lumelääkkeellä 2,34), (astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa [suun kautta annettavaa tai inhaloitavaa] tai sairaalahoitoa astman vuoksi). Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa lumelääkkeeseen verrattuna 6–14-vuotiailla lapsipotilailla (FEV₁: 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 %).

12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa montelukastin tehoa verrattiin inhaloitavaan flutikasoniin 6–14-vuotiailla lievää kroonista astmaa sairastavilla lapsilla. Montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun ensisijainen päätetapahtuma oli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntyminen, jolloin astman varalääkitystä ei tarvittu. Varalääkkeettömien päivien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 %:sta 84,0 %:iin ja flutikasoniryhmässä 60,9 %:sta 86,7 %:iin keskimäärin 12 kk hoitojakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän nelösomman menetelmällä laskettu keskiarvo) varalääkkeettömien päivien prosentuaalisessa lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta kuitenkin etukäteen määritellyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kk hoitojakson aikana:

FEV₁-arvo suureni montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV₁-arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ero ennustettujen FEV₁-arvojen muutoksissa lähtötasosta LS-menetelmällä laskettuna oli merkitsevä: -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6; -0,7).

Niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia, pieneni montelukastiryhmässä 38,4:stä 15,4:än ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:an. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa (niiden päivien prosentuaalinen osuus, jolloin käytettiin beeta-agonistia) oli merkitsevä: 2,7 (95 %:n luottamusväli 0,9; 4,5).

Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla oli astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että hoitona tarvittiin suun kautta annettavia steroideja, käynti

lääkärissä ilman ajanvarausta, käynti päivystyksessä tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; ristitulosuhte oli 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04; 1,84). Niiden potilaiden osuus, jotka käyttivät systeemisiä kortikosteroideja (pääasiallisesti suun kautta) tutkimusjakson aikana, oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa oli merkitsevä: 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9; 11,7).

12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni aikuisilla merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,3 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin pään lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli johdonmukainen koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös 6–14-vuotiailla lapsipotilailla lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin pään lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmista tutkimuksista vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna asetyylisalisyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroideja inhalaationa ja/tai tabletteina (FEV₁: 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_{max}) saavutetaan aikuisella tyhjään mahaan otettuna 3 tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 64 %. Vakioateria ei vaikuta biologiseen hyötyosuuteen eikä C_{max}-arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa 10 mg tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Tyhjään mahaan otettuna C_{max} saavutetaan aikuisella kahden tunnin kuluessa 5 mg purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 73 %, joka pienenee 63 prosenttiin vakioaterian jälkeen.

Paastonneilla 2–5-vuotiailla lapsipotilailla C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluttua 4 mg purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % suurempi, mutta keskimääräinen C_{min} pienempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg tabletin.

Jakautuminen

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-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä laajalti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla havaitsemisrajan 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 CYP450-entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio

Terveillä aikuisilla montelukastin plasmapuhdistuma on keskimäärin 45 ml/min. Kun koehenkilöille annettiin suun kautta radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteeseen ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin biologista hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sapen mukana.

Potilaaseen liittyvät tekijät

Läkkäiden potilaiden tai lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintapotilailla. Annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh–pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

Suurten montelukastiannosten (20- ja 60-kertaiset annokset aikuisille annossuositukseen verrattuna) on havaittu pienentävän plasman teofylliinipitoisuutta. Tätä vaikutusta ei ole havaittu käytettäessä suositusannosta (10 mg kerran vuorokaudessa).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuusoireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljeneritys, ruoansulatuskanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annostasoilla, jotka saivat aikaan kliiniseen annostukseen verrattuna yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen. Apinoilla haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Eläinkokeissa 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. Rotilla ei todettu normaalista poikkeavia löydöksiä. Eläimillä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumkerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia enimmäisannoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² 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- eikä 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

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Aspartaami (E951)
Punainen rautaoksidi (E172)

Kirsikka-aromi (Firmenich CHERRY 501027 AP0551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tabletit on pakattu kylmämuovattuihin läpipainopakkauksiin, joissa on alumiinisuojafolio (Alu/Alu-läpipainopakkaus). Läpipainopakkaukset on pakattu pahvirasioihin.

Pakkauskoot:
28, 56, 98 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27629

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. joulukuuta 2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.6.2019