

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10,4 mg montelukastinatriumia vastaten 10 mg montelukastia.

Apuaineet: sisältää 130,95 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohden
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kooltaan 7,9 x 7,9 mm, beigen värinen, pyöristetty, neliön muotoinen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä "M10" toisella puolella eikä mitään merkintää toisella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Montelukast Accord on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman kliinistä hoitotasapainoa. Montelukast Accord voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Suosittelu annos aikuisille ja vähintään 15 vuotta täyttäneille, joilla on astma tai astma ja samanaikainen kausiluontoinen allerginen nuha, on 10 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa otettuna iltaisin.

Yleissuositukset:

Montelukast Accordin hoitovaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Montelukast Accord voidaan ottaa aterian yhteydessä tai ilman ruokailua. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Montelukast Accord -hoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana. Montelukast Accord -valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti muiden samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältävien valmisteiden kanssa.

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

Montelukast Accordin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Montelukast Accord voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

Hengitettävät kortikosteroidit:

Montelukast Accord voidaan lisätä hoito-ohjelmaan niille potilaille, joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla β -agonisteilla ei saada aikaan riittävää hoitotasapainoa. Hengitettävää kortikosteroidia ei saa yhtäkkiä vaihtaa Montelukast Accord -valmisteeseen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Montelukast Accordia ei saa antaa alle 15 vuoden ikäisille lapsille. Montelukast Accordin turvallisuutta ja tehoa alle 15 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

:

6-14 -vuotiaille lapsille on saatavana 5 mg purutabletit.

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astmakohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen astmakohtausten hoitoon tarkoitettu lääke nopeasti saatavilla. Akuutin astmakohtauksen ilmaantuessa on käytettävä lyhytvaikutteista inhaloitavaa β -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista β -agonistia, hänen on otettava mahdollisimman pian yhteyttä lääkäriin.

Inhaloitavaa tai suun kautta otettavaa kortikosteroidia ei saa yhtäkkiä vaihtaa montelukastivalmisteeseen.

Ei ole tutkimustietoa siitä, voidaanko suun kautta otettavan kortikosteroidin annosta pienentää, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat joskus liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Vaikka syy-yhteyttä leukotrieni reseptoriantagonismiin ei ole varmistettu, lääkärin

on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisyylihapolle (”aspiriinille”) herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisyylihappoa ja muita tulehduskipulääkkeitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

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

Montelukast Accordia 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. Lääkäreiden on arvioitava huolellisesti Montelukast Accord -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

In vitro –tutkimukset ovat osoittaneet montelukastin olevan CYP 2C8:n substraatti ja vähemmässä määrin 2C9:n ja 3A4:n substraatti. Kliinisessä lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa koskien montelukastia ja gemfibrotsiilia (sekä CYP 2C8:n että 2C9:n estäjä) gemfibrotsiili lisäsi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Montelukastin annosta ei tarvitse rutiininomaisesti muuttaa gemfibrotsiilin tai muiden potenttien CYP 2C8:n estäjien samanaikaisen annon yhteydessä, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten mahdollisesta lisääntymisestä.

In vitro –tietojen mukaan kliinisesti merkitseviä lääkeyhteisvaikutuksia vähemmän potenttien CYP 2C8:n estäjien (esim. trimetopriimin) kanssa ei ole odotettavissa. Montelukastin samanaikainen anto itrakonatsolin kanssa, joka on voimakas CYP 3A4:n estäjä, ei aiheuttanut merkittävästi lisääntymistä montelukastin systeemisessä altistuksessa.

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukastilla olisi haitallisia vaikutuksia raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat vähäiset, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen Montelukast Accordin ja epämuodostumien (raajojen vikojen) välillä.

Montelukast Accord -hoitoa voi käyttää raskauden aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö montelukasti tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Montelukast Accord -hoitoa voi käyttää imetyksen aikana vain, jos lääkitys katsotaan kiistatta välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Yksittäiset potilaat ovat kuitenkin ilmoittaneet uneliaisuuden tai heitehuimauksen esiintymisestä.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta astmapotilasta.
- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 400 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta, joilla on astma ja kausiluonteinen allerginen nuha.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1750 iältään 6-14-vuotiasta astmaa sairastavaa lapsipotilasta.

Seuraavia lääkkeistä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla astmapotilailla yleisesti ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ja yleisemmin kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

| Elinjärjestelmäluokka | Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (kaksi 12 viikon pituisia tutkimusta, n=795) | 6-14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon pituinen tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon pituisia tutkimusta, n=615) |
|------------------------------|---|--|
| Hermosto | päänsärky | päänsärky |

| | | |
|-----------------------------|-----------|--|
| Ruoansulatuselimistö | vatsakipu | |
|-----------------------------|-----------|--|

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

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja erityisen haittavaikutusermin mukaan alla olevassa taulukossa. Esiintyvyyssuokat on arvioitu relevanttien kliinisten tutkimusten perusteella.

| Elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus | Esiintyvyyssuokka* |
|--|--|---------------------------|
| Infektiot | ylähengitystieinfektio [†] | Hyvin yleinen |
| Veri ja imukudos | verenvuototaipumuksen lisääntyminen | Harvinainen |
| | trombosytopenia | Hyvin harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksi | Melko harvinainen |
| | eosinofiilien infiltraatio maksaan | Hyvin harvinainen |
| Psykkiset häiriöt | poikkeavat unet kuten painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, agitaatio ja aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina [§]) | Melko harvinainen |
| | tarkkaavuushäiriöt, muistin heikkeneminen, nykimisoire | Harvinainen |
| | hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen, änkytys | 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), eosinofiilinen keuhkokuume | Hyvin harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡] | Yleinen |
| | suun kuivuus, dyspepsia | Melko harvinainen |
| Maksa ja sappi | seerumin transaminaasiarvojen | Yleinen |

| | | |
|--|---|-------------------|
| | (ALAT ja ASAT) kohoaminen | |
| | hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio) | Hyvin harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudosis | ihottuma [‡] | Yleinen |
| | mustelmat, nokkosihottuma, kutina | Melko harvinainen |
| | angioedeema | Harvinainen |
| | erythema nodosum, erythema multiforme | Hyvin harvinainen |
| Luusto, lihakset ja sidekudosis | nivelkipu, lihaskipu, mukaan lukien kouristukset | Melko harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | Kasteluhäiriö lapsilla | Melko harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | kuume [‡] | Yleinen |
| | voimattomuus/uupumus, huonovointisuus, edeema | Melko harvinainen |
| <p>*Esiintyvyyssluokka: määritetty kunkin haittavaikutuskokemuksen mukaan kliinisten tutkimusten tietokantaan ilmoitettujen tapahtumien mukaisesti: 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 ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]Tämä haittavaikutus, joka on ilmoitettu hyvin yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin hyvin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[‡]Tämä haittavaikutus, joka on ilmoitettu yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[§] Esiintyvyyssluokka: harvinainen</p> | | |

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä valmisteen haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystuholion ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 merkittäviä haittavaikutuksia.

Montelukastin kliinisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia aikuis- ja lapsipotilaista todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Useimpiin yliannostustapauksiin ei liittynyt haittavaikutuksia.

Yliannostuksen oireet

Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen yliaktiivisuus.

Yliannostuksen hoito

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Ei tiedetä, poistuuko montelukasti elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: leukotrieenireseptorin salpaajat
ATC-koodi: R03D C03

Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) 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 (CysLT₁)-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 allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieenille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD₄:n aiheuttaman keuhkoputkien supistumisen jo 5 mg:n annoksella. Keuhkoputkien laajeneminen todettiin kahden tunnin kuluessa tabletin ottamisesta. β-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV1-arvoa (muutos lähtötilanteesta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötilanteesta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkitsevästi β -agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

Aikuisilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötilanteesta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV1-arvo 5,43 % ja 1,04 %, beeta-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 mikrog kaksi kertaa vuorokaudessa inhalaatiokammioilla varustetulla laitteella) verrattuna montelukasti sai aikaan nopeamman ensivasteen, joskin 12 viikon tutkimusaikana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötilanteesta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin, FEV1-arvo 7,49 % ja 13,3 %, β -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 FEV1-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötilanteeseen verrattuna, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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

Pediatriisilla 6-14 vuoden ikäisillä potilailla tehdyssä 8 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa montelukastin 5 mg:n vuorokausiannokset olivat verrattavissa lumelääkkeeseen ja paransivat merkitsevästi respiratorista funktiota (FEV1-arvon muutos lähtötilanteesta 8,71 % vs. 4,16 %; aamuisin huippuvirtauksen PEF-arvon muutos lähtötilanteesta 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) ja vähensivät tarpeen mukaan käytettävien β -agonistien käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % vs. +8,2 %).

Aikuisilla tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasiituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV1-arvon pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasiituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilailla tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV1-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta

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

Asetyylisalisyylihapolle herkillä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroideja inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa lumelääkkeeseen verrattuna (FEV1: muutos lähtötilanteesta 8,55 % ja -1,74 %, β -agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötilanteesta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

Purutabletin 5 mg:n annoksen C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluessa lääkkeen antamisesta paastonneille aikuisille. Suun kautta otettavan annoksen keskimääräinen biologinen hyötyosuus on 73 % ja se laskee 63 %:iin vakioaterian yhteydessä.

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 8-11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-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 laajasti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisten ja lasten elimistössä havaintorajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on tärkein entsyymi montelukastin metaboliassa. Lisäksi CYP 3A4:lla ja 2C9:lla saattaa olla vähäinen vaikutus, mutta itakonatsolin, CYP 3A4:n estäjän, ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehdyt tutkimukset *in vitro* osoittavat, että plasman hoidolliset montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio

Terveiden aikuisten elimistössä montelukastin puhdistuma plasmasta on keskimäärin 45 ml/min. Kun

koehenkilöille annettiin radioaktiivisesti merkitty montelukastiannos suun kautta, 86 % radioaktiivisuudesta erittyi viiden vuorokauden kuluessa ulosteisiin ja alle 0,2 % virtsaan. Tämä havainto sekä suun kautta annetun montelukastin hyötyosuutta koskeva arvio osoittavat, että montelukasti ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan sappinesteen mukana.

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

Iäkkäiden potilaiden tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annostusta ei tarvitse muuttaa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapen mukana, munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen. Montelukastin farmakokinetikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavilla potilailla ei ole tietoja.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, luonteeltaan ohimeneviä biokemiallisia muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljeneritys, maha-suolikanavan oireet, löysät ulosteet ja ionitasapainon häiriöt. Haittavaikutukset ilmenivät annoksilla, jotka saivat aikaan yli 17-kertaisen systeemisen altistuksen kliiniseen annokseen verrattuna. Apinoissa haittavaikutukset ilmenivät alkaen annoksesta 150 mg/kg/vrk (yli 232-kertainen systeeminen altistus kliiniseen annokseen verrattuna). Koe-eläintutkimuksissa montelukasti ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä lisääntymiskykyyn systeemisillä annoksilla, jotka ylittivät kliinisen systeemisen altistuksen yli 24-kertaisesti. Naarasrotille annetulla annoksella 200 mg/kg/vrk (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontrollieläimiin verrattuna enemmän poikasten luutumishäiriöitä systeemisillä annoksilla, jotka olivat yli 24-kertaisia kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukastin on osoitettu läpäisevän istukan ja erittyvän emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5000 mg/kg (15 000 mg/m² hiirelle ja 30 000 mg/m² rotalle). Annos on 25 000-kertainen ihmiselle suositeltuun aikuisen vuorokausiannokseen verrattuna (laskentaperusteena 50 kg:n painoinen aikuinen).

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

Montelukasti ei ollut mutageeninen tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* eikä se aiheuttanut kasvaimia jyrsijöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Laktoosimonohydraatti
Mikrokiteinen, selluloosa
Alhaisesti substituoitu hydroksipropyyliselluloosa (LH-11) (E463)

Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hydroksipropyyliseelluloosa (LF) (E463)
Hypromelloosi (464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 6000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Montelukast 10 mg:n tabletit on pakattu OPA-Al-PVC/Al-läpipainopakkauksiin.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29196

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.03.2012 / 03.11.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.05.2020