

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Singulair 4 mg rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi rakeita sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 4 mg montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Valkoinen, rakeinen, karkeapintainen, vapaasti liikkuva, homogeeninen kiinteä aine, jossa ei ole ulkopuolisia partikkeleita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Singulair on tarkoitettu astman lisähoidoksi 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille 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.

Singulairia voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona 2–5-vuotiaille, lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

Singulair on myös tarkoitettu astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tämä lääkevalmiste on annettava lapselle aikuisen valvonnassa. Suositeltu vuorokausiannos 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n annospussi rakeita illalla. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle. Kroonista astmaa sairastaville 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisille lapsipotilaille tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saadut tehoa koskevat tiedot ovat vähäiset. Montelukastihoidon vaste tulisi arvioida 2–4 viikon hoidon jälkeen. Hoito tulisi lopettaa, ellei vastetta ole. Singulair 4 mg:n rakeita ei suositella alle 6 kuukauden ikäisille.

Singulair-rakeiden antaminen:

Singulair-rakeet voidaan antaa joko sellaisinaan suoraan suuhun tai ne voidaan sekoittaa lusikalliseen kylmää tai huoneenlämpöistä pehmeää ruokaa (esim. omenasosetta, jäätelöä, porkkanaa tai riisiä). Annospussi tulee avata vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Koko Singulair-raeannos on käytettävä

välittömästi annospussin avaamisen jälkeen (15 minuutin kuluessa). Ruokaan sekoitettuja Singulair-rakeita ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten. Singulair-rakeita ei ole tarkoitettu liuotettavaksi nesteeseen ennen käyttöä. Potilas saa kuitenkin juoda nestettä lääkkeen ottamisen jälkeen. Ruokailuaikojen ei tarvitse ottaa huomioon Singulair-rakeiden antamisessa potilaalle.

Yleissuositukset

Singulair-valmisteen terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Singulair-lääkitystä, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilaille, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annostusta voidaan käyttää sekä tytöille että pojille.

Singulair lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville 2–5-vuotiaille lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astma-kohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievässä kroonisessa astmassa potilaalla on astman oireita useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja kohtauksien välillä keuhkojen toiminta on normaali. Jos astman tyydyttävää hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti kuukauden kuluessa), on arvioitava anti-inflammatorisen lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarvetta astman hoidon asteittaisen arviointimenetelmän mukaisesti. Potilaiden astman hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

Singulair-valmisteen käyttö astman estohoitoon 2–5-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on räsituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen

2–5-vuotiailla potilailla hengitettävää kortikosteroidihoitoa vaativa krooninen astma voi ilmetä pääasiassa räsituksen aiheuttamana keuhkoputkien supistumisena. Potilaiden tila on arvioitava 2–4 viikon montelukastihoidon jälkeen. Jos tyydyttävää vastetta ei saavuteta, on harkittava lisähoitoa tai toisenlaista hoitoa.

Singulair-valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun Singulair-valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroideja ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4).

Aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti.

Pediatriset potilaat

Singulair 4 mg:n rakeita ei pidä käyttää alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoitoon. Singulair 4 mg:n rakeiden turvallisuutta ja tehoa alle 6 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

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

2–5-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana myös 4 mg:n purutabletti.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lastentautien erikoislääkärin tai keuhkosairauksien erikoislääkärin on vahvistettava kroonista astmaa koskeva diagnoosi, kun kyseessä on kaikkein nuorimpaan ikäryhmään kuuluva lapsi (6 kuukauden – 2 vuoden ikäiset).

Potilaalle tulee antaa ohjeeksi, että peroraalista montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astmakohtauksen hoitoon ja että hänen tulee pitää tavanomainen asianmukainen kohtausten hoitoon tarkoitettu lääkkeensä nopeasti saatavilla.

Akuutin astmakohtauksen 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 vaihtaa montelukastiin äkillisesti.

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-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 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 asetyylisalisyylihappoa ja muita ei-steroidirakenteisia tulehduskipulääkkeitä.

Singulair-valmistetta käyttävillä 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. Lääkärien on arvioitava huolellisesti Singulair-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. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/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 entsyymin 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Singulairia 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 äidinmaitoon.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Singulairilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut jatkuvaoireista astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg:n purutabletti noin 1750 6–14-vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg:n purutabletti: 851 2–5-vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg:n rakeet: 175 6 kuukauden - 2 vuoden ikäistä lapsipotilasta

Montelukastia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 4 mg:n rakeet ja purutabletti: 1038 6 kuukauden - 5 vuoden ikäistä lapsipotilasta

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

Elinjärjestelmä	Aikuiset ja vähintään 15-vuotiaat nuoret potilaat (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)	Lapsipotilaat 0,5–2-vuotiaat (yksi 6 viikon tutkimus; n=175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astma
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu		vatsakipu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudος				ekseema, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano	

Turvallisuusprofiili ei muuttunut, kun kliinisissä tutkimuksissa pienelle määrälle aikuispotilaita annettua lääkitystä jatkettiin aina kahteen vuoteen asti ja 6–14-vuotiaille lapsipotilaille annettua lääkitystä aina 12 kuukauteen asti. Yhteensä 502 2–5-vuotiasta lapsipotilasta hoidettiin montelukastilla vähintään kolmen kuukauden ajan, 338 potilasta kuuden kuukauden ajan tai kauemmin ja 534 potilasta 12 kuukauden ajan tai kauemmin. Turvallisuusprofiili ei muuttunut pitkäaikaishoidon aikana näilläkään potilailla.

Kun 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden lääkitystä jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti, turvallisuusprofiili ei muuttunut.

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys*
Infektiot	ylähengitystieinfektiot †	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin 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 [§])	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireet, 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)	Hyvin harvinainen
	keuhkoeosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡]	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 kudος	ihottuma [‡]	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyryys, 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 [‡]	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*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 ($< 1/10\ 000$).</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>		

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 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.

Yliannostuksen oireet

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 erityisohjeita. Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

Vaikutusmekanismi

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileistä, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiilejä.

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. Beeta-agonistin aikaansaama keuhkoputkien laajeneminen oli additiivinen montelukastin aikaansaaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuispotilailla ja 2–14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, 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 plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 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 tutkimusajana beklometasonin keskimääräinen hoitovaikutus oli suurempi (muutos lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁ 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 FEV₁-arvo parani noin 11 % tai enemmän lähtötasosta, kun taas noin 42 % montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa otettuna paransi merkittävästi hengitystoimintaa plaseboon

verrattuna (FEV_1 -arvon muutos lähtötasosta 8,71 % ja 4,16 %; aamu-PEF-arvon muutos lähtötasosta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä plaseboon verrattuna (muutos lähtötasosta -11,7 % ja +8,2 %).

6–14-vuotiaille lapsille, joilla oli lievä krooninen astma, tehtiin 12 kuukautta kestänyt tutkimus, jossa verrattiin montelukastin tehoa inhaloitavaan flutikasoniin. Tässä tutkimuksessa montelukasti ei ollut flutikasonia huonompi, kun mitattiin ensisijaisen päätetapahtuman eli niiden päivien prosentuaalisen osuuden lisääntymistä, jolloin ei tarvittu muuta astman hoitoa (rescue-free days, RFDs). RFD:ien osuus lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6:sta 84,0:aan ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:ään keskimäärin 12 kuukauden hoitajakson aikana. Ryhmien välinen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD:ien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8; 95 %:n luottamusväli -4,7; -0,9), mutta etukäteen määritetyn kliinisen samanarvoisuuden rajan sisällä.

Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa myös, kun sitä arvioitiin toissijaisten muuttujien perusteella 12 kuukauden hoitajakson aikana: FEV_1 -arvo nousi montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. FEV_1 -arvon nousun ero ryhmien välillä LS-keskiarvoissa oli -0,02 litraa (95 %:n luottamusväli -0,06; 0,02). Ennustetun FEV_1 -arvon keskimääräinen nousu lähtötasosta oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ryhmien välinen ero ennustettujen FEV_1 -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, laski montelukastiryhmässä 38,0:sta 15,4:ään ja flutikasoniryhmässä 38,5:stä 12,8:aan. Ryhmien välinen ero LS-keskiarvoissa 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 ensiavussa tai sairaalahoito), oli montelukastiryhmässä 32,2 ja flutikasoniryhmässä 25,6; kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 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).

2–5-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpitoehdosta (inhaloidut kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglikaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpitohoitoa. Montelukasti paransi päivällä ilmeneviä oireita (mukaan lukien yskää, hengityksen vinkumista, hengitysvaikeuksia ja suorituskyvyn alenemista) sekä yöllä ilmeneviä oireita plaseboon verrattuna. Montelukasti vähensi myös astman pahenemisvaiheeseen tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä ja kortikosteroidihoitoa plaseboon verrattuna. Potilailla, jotka saivat montelukastia, oli enemmän oireettomia päiviä kuin plaseboa saavilla potilailla. Hoitovaste saatiin aikaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

12 kuukautta kestäneeseen plasebokontrolloituun 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 plaseboon verrattuna (1,60 pahenemisvaihetta montelukastilla ja 2,34 plasebolla), [astman pahenemisvaiheiden määritelmä: vähintään kolmena peräkkäisenä päivänä päivällä esiintyviä oireita, jotka vaativat beeta-agonistin käyttöä tai kortikosteroidihoitoa (suun kautta annettavaa tai hengitettävää) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Plasebokontrolloituun kliiniseen tutkimukseen osallistui 6 kuukauden - 5 vuoden ikäisiä lapsipotilaita, joilla oli jaksoittain oireita aiheuttava astma, mutta ei jatkuvaoireista astmaa. Potilaat saivat montelukastihoitoa 12 kuukauden ajan joko 4 mg kerran vuorokaudessa tai 12 vuorokauden pituisina hoitosarjoina, joista kukin aloitettiin jaksoittaisten oireiden alkaessa. Montelukastia 4 mg saaneiden ja plaseboa saaneiden potilaiden välillä ei todettu eroa astmakohtaukseen johtaneiden astmajaksojen määrässä. Astmakohtaus määriteltiin astmajaksoksi, joka vaati joko terveydenhuollon palveluiden käyttämistä, kuten päivystyskäyntiä lääkärin vastaanotolla, ensiavussa tai sairaalassa, tai kortikosteroidihoitoa suun kautta, laskimoon tai lihakseen annettuna.

Montelukastin kaksivuotiaisiin ja sitä vanhempiin astmapotilaisiin todetun tehokkuuden perusteella lääkkeen on päätelty olevan tehokas myös 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden hoidossa, sillä rakeiden ja purutabletin farmakokinetiikka on samankaltainen, ja lisäksi taudin kulku, patofysiologia ja lääkkeen vaikutus oletetaan pääosin samankaltaisiksi kummassakin ikäryhmässä.

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV_1 -arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV_1 -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 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV_1 -arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä; FEV_1 -arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyylisalisyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (FEV_1 : 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}) paastonneella aikuisella saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiateria ei vaikuta hyötyosuuteen eikä C_{max} -arvoon. Valmisteen turvallisuus ja teho osoitettiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa kalvopäällysteisen 10 mg:n tabletin anto oli riippumaton ruokailuajankohdista.

Paastonneen aikuisen plasmassa saavutetaan C_{max} kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

Kun paastonneille 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on annettu 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutetaan 2 tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % korkeampi mutta keskimääräinen C_{min} alempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin.

Paastonneissa aikuisissa 4 mg:n raevalmiste ja 4 mg:n purutabletti ovat bioekvivalentteja. 6 kuukauden - 2 vuoden ikäisillä lapsipotilailla C_{max} saavutetaan kahden tunnin kuluttua 4 mg:n raevalmisteen antamisesta. C_{max} on lähes kaksi kertaa suurempi kuin aikuisilla, jotka ovat saaneet 10 mg:n tabletin. Raevalmisteen antamisella omenasoseen tai runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta montelukastin farmakokinetiikkaan (AUC-arvo 1225,7 ng•h/ml omenasoseen kanssa ja 1223,1 ng•h/ml ilman omenasosetta; AUC-arvo 1191,8 ng•h/ml runsasrasvaisen vakiotestiaterian kanssa ja 1148,5 ng•h/ml ilman vakiotestiateriaa).

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

Biotransformaatio

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 iäkkäille 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 erityys, maha-suolikanavan 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 kontrolleihin 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 hirtten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen 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- ja näkyvän valon aallonpituuksilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Hydroksipropyyliseelluloosa (E 463)
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pakattu polyetyleni/alumiini/polyesteriannospussiin:
Kotelo, jossa 7, 20, 28 tai 30 annospussia.

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

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17099

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.8.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.8.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.10.2019