

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast ratiopharm 4 mg purutabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia (4,16 mg) vastaten 4 mg:aa montelukastia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi purutabletti sisältää 0,5 mg aspartaamia (E 951)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Täplikäs vaaleanpunainen, kaarevan kolmion muotoinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”93” ja toiselle puolelle ”7424”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukasti on tarkoitettu astman lisähoidoksi 2–5-vuotiaille 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.

Montelukastia 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).

Montelukasti 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.

Vuorokausiannos 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n purutabletti illalla. Montelukast ratiopharm tulisi ottaa viimeistään yksi tunti ennen ruokailua tai vähintään kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle.

Montelukast ratiopharm 4 mg purutabletteja ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

Yleissuositukset:

Montelukastin terapeuttinen vaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta tulee neuvoa jatkamaan Montelukast ratiopharm -hoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Montelukast 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 lapsille voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla ei ole äskettäin ollut suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia 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 hoitotasapaino on arvioitava ajoittain.

Montelukast ratiopharmn käyttö astman estohoitoon 2–5-vuotiaille potilaille tapauksissa, joissa taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen:

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

Montelukastin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen:

Kun montelukastia käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

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 miehille että naisille.

Pediatriset potilaat

Montelukast purutabletteja ei suositella alle 2 -vuotiaille lapsille, koska tuotteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu tällä potilasryhmällä (ks. kohta 5.1)

15-vuotiaiden ja tätä vanhempien aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti. 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden hoitoon on saatavana 5 mg:n purutabletti.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lastentautien erikoislääkärin tai keuhkosairauksiin erikoistuneen lääkärin on vahvistettava kaikista nuorimpien (6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten) lasten kroonisen astman diagnoosi.

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

Inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia ei tule 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-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat toisinaan liittyneet tablettimuotoisen kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen.

Leukotrieenireseptoriantagonismin yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei ole voitu osoittaa. Lääkärin tulee tarkkailla potilasta eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos näitä oireita ilmenee, potilaan tila ja hoito tulee arvioida uudelleen.

Montelukastia 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 montelukastihoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Tämän valmisteen tehoa ja turvallisuutta alle 2 -vuotiaiden lapsipotilaiden hoidossa ei ole osoitettu.

Montelukast ratiopharm sisältää aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 4 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia.

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 sytokromin P3A4, P2C8 ja P2C9 välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4, P2C8 ja P2C9 induktoreita, kuten fenytioinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitasonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkkeitä) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä sytokromia P2C8 *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkittävästi muuttavan tämän entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromi P2C8 substraatti ja vähäisemmässä määrin sytokromi P2C9 ja P3A4 substraatti. Kliinisessä lääkeinteraktiotutkimuksessa montelukastilla ja gemfibrotsiililla (joka on sekä CYP 2C8 että CYP 2C9 estäjä) gemfibrotsiili suurensi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Käytettäessä samanaikaisesti montelukastia ja gemfibrotsiilia tai muuta voimakasta sytokromi 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 sytokromi P2C8 estäjien (esim. trimetopriimi) kanssa. Kun montelukastia ja itrakonatsolia, joka on vahva sytokromi P3A4 estäjä, käytettiin samanaikaisesti, ei havaittu merkitsevää suurentumista montelukastin systeemissä altistuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukasti vaikuttaisi haitallisesti raskauteen tai alkion/sikiön kehitykseen.

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

Montelukast ratiopharm -purutabletteja voidaan käyttää raskauden aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Imetys

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittykö montelukasti äidinmaitoon.

Montelukast ratiopharm -purutabletteja voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa kroonista astmaa sairastavilla seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit; noin 4000 vähintään 15-vuotiasta aikuispotilasta.
- 5 mg:n purutabletit; noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n purutabletit; 851 iältään 2–5-vuotiasta lapsipotilasta.
- 4 mg:n rakeet; 175 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 2 vuotta.

Montelukastin vaikutuksia jaksoittaista astmaa sairastavien potilaiden hoidossa on lisäksi selvitetty:

- 4 mg:n rakein ja purutabletein suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 1038 lapsipotilasta ikäluokasta 6 kuukautta - 5 vuotta.

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

Elinjärjestelmä	Vähintään 15-vuotiaat aikuispotilaat (kaksi 12 viikon tutkimusta, n = 795)	6–14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon tutkimusta, n = 615)	2–5-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 12 viikon tutkimus, n = 461) (yksi 48 viikon tutkimus, n = 278)	6 kuukautta – 2 –vuotiaat lapsipotilaat (yksi 6 viikkoa kestänyt tutkimus; n = 175)
Hermosto	päänsärky	päänsärky		hyperkinesia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				astma
Ruoansulatuselimestö	vatsakipu		vatsakipu	ripuli
Iho ja ihonalainen kudokset				ekseemaattinen dermatiitti, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			jano	

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

Yhteensä 502 iältään 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.

Turvallisuusprofiili 6 kuukauden – 2 vuoden ikäisten lapsipotilaiden osalta ei muuttunut, kun hoitoa jatkettiin aina kolmeen kuukauteen asti.

Seuraavia hättävaiikutuksia on raportoitu myyntiluvan saamisen käyttöön:

Hättävaiikutusten esiintymistiheys on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella)

Infektiot

Hyvin yleinen: ylähengitysteiden infektiot¹

Veri ja imukudos

Harvinainen: lisääntynyt verenvuototaipumus

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireet, anafylaksia mukaan lukien

Hyvin harvinainen: eosinofiilien infiltraatio maksaan

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: epänormaali unet, painajaiset mukaan lukien, unettomuus, unissakävely, ärtyisyys, ahdistuneisuus, levottomuus, agitaatio, aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys mukaanlukien, masennus

Harvinainen: vapina

Hyvin harvinainen: hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (itsetuhoisuus), änkkytys

Hermosto

Melko harvinainen: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset

Sydän

Harvinainen: sydämentykytys

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: nenäverenvuoto

Hyvin harvinainen: Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli², pahoinvointi², oksentelu²

Melko harvinainen: suun kuivuminen, dyspepsia

Maksa ja sappi

Yleinen: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) suureneminen

Hyvin harvinainen: hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: ihottuma²

Melko harvinainen: mustelmat, nokkosihottuma, kutina

Harvinainen: angioedeema

Hyvin harvinainen: erythema nodosum, erythema multiforme

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinainen: nivelsärky, lihassärky, lihaskrampit mukaan lukien

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: kuume²

Melko harvinainen: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus

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

² 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. 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. Yleisimmin esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia montelukastin turvallisuusprofiilin kanssa. Näitä haittavaikutuksia olivat vatsakipu, uneliaisuus, jano, päänsärky, oksentelu ja psykomotorinen hyperaktiivisuus.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: leukotrieenireseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03D C03

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

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. Montelukastihoidoilla estettiin 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. Montelukasti vähensi aikuispotilaiden ja 2–14-vuotiaiden lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna.

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 merkitsevästi suurempi kuin plaseboryhmässä.

Aikuisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että käytettäessä montelukastia yhdessä inhaloitavan kortikosteroidin kanssa, saadaan additiivinen vaikutus (muutos lähtötasosta prosentteina: inhaloitava beklometasoni + montelukasti verrattuna beklometasoniin 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 lähtötasosta prosentteina: montelukasti verrattuna beklometasoniin FEV₁-arvo 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 prosenttia montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

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 merkitsevästi 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).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä, 6–14-vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi hengitystoimintaa verrattuna plaseboon (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 %).

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:än ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:än 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:

- 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 %. Ryhmien välinen 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, laski montelukastiryhmässä 38,4:stä 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 astma-kohtaus (astma-kohtaukseksi 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).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä, FEV₁-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 (FEV₁-arvon enimmäislasku 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % plaseboryhmässä, FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min plaseboryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyylisalisyylihapolle herkille astmapotilaille, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, annettu montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (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}) paastonneen aikuisen elimistössä saavutetaan kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin antamisesta. Niellyn valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 64 %. Vakiotestiatériau 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 kahden tunnin kuluttua purutabletin antamisesta. Keskimääräinen C_{max} on 66 % korkeampi, mutta keskimääräinen C_{min} alempi kuin 10 mg:n tabletin saaneista aikuisista mitattu.

Jakaantuminen: Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8–11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-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.

Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehdyt tutkimukset osoittavat, että sytokromi P450 -entsyymit 3A4, 2A6 ja 2C9 osallistuvat montelukastin metaboliaan. Ihmisen maksan mikrosomeilla *in vitro* tehtyjen tutkimusten tulokset osoittavat edelleen, että hoitotasolla olevat plasman montelukastipitoisuudet eivät estä sytokromi P450 -entsyymejä 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 tai 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

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

Farmakokinetiikka potilaissa: Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetikasta 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 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 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. Normaalia poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 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 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 tutkimuksissa *in vitro* ja *in vivo* eikä se aiheuttanut kasvaimia jyrsijöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)

Natriumlauryylisulfaatti

Hydroksipropyyliselluloosaa

Punainen rautaoksidi (E 172)

Kirsikka-aromi PHS-143671:

maltodekstriini (maissi) ja muunneltu tärkkelys E 1450 (vahamaissi)

Aspartaami (E 951)

Natriumtärkkelysglykolaatti (maissi), tyyppi A

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

24 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini-alumiiniläpipainopakkaus:

Pakkaukset sisältävät 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva Sweden AB

Box 1070

251 10 Helsingborg

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23135

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:30.6.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2019