

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Accord 5 mg purutabletit
6–14-vuotiaille pediatriksille potilaille

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia, joka vastaa 5 mg:aa montelukastia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:
Tämä lääke sisältää 1,5 mg:aa aspartaamia (E951) tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti

Vaaleanpunainen, täplikäs, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”M5” ja toisella puolella ei ole mitään merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Accord 5 mg purutabletit on tarkoitettu astman lisähoidoksi potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea astma ja joiden hoitotasapaino on riittämätön inhaloitavasta kortikosteroidihoidosta huolimatta ja joilla astman kliinistä hoitotasapainoa ei saavuteta tarpeen mukaan annettavalla lyhytvaikutteisella β -agonistilla.

Montelukast Accord 5 mg purutabletteja voidaan käyttää myös pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin hoitovaihtoehtona potilaille, joilla on lievä krooninen astma ja joilla ei ole ollut äskettäin vakavia, suun kautta annettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astmakohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.2).

Montelukasti on tarkoitettu myös estohoidoksi tapauksissa, jossa vallitseva piirre on fyysisen rasituksen laukaisema keuhkoputkien supistuminen.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelu annos 6–14-vuotiaille pediatriksille potilaille: yksi 5 mg:n purutabletti kerran vuorokaudessa iltaisin. Jos montelukasti otetaan ruoan yhteydessä, se on otettava joko 1 tunti ennen ruokailua tai 2 tuntia ruokailun jälkeen. Sama annostus sopii koko tälle ikäryhmälle.

Yleissuosituksset:

Montelukastin hoitovaikutus astman hoitotasapainon parametreihin ilmenee yhden vuorokauden kuluessa. Potilasta on kehoitettava jatkamaan montelukastihoitoa myös silloin, kun astma on hyvässä hoitotasapainossa sekä astman pahenemisvaiheiden aikana.

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Tietoja valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville ei ole. Annostus on sama molemmille sukupuolille.

Montelukasti hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lievässä kroonisessa astmassa:

Montelukastia ei suositella yksinään käytettynä keskivaikean kroonisen astman hoitoon. Montelukastin käyttöä hoitovaihtoehtona pieniannoksiselle inhaloitavalle kortikosteroidille lasten lievässä kroonisessa astmassa tulee harkita vain silloin, kun potilaalla ei ole äskettäin ollut vakavia, suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaatineita astmakohtauksia ja joille inhaloitavat kortikosteroidit on todettu sopimattomiksi (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määritelmän mukaan astma, jossa oireita ilmenee useammin kuin kerran viikossa mutta harvemmin kuin kerran päivässä; yöoireita ilmenee useammin kuin kahdesti kuukaudessa mutta harvemmin kuin kerran viikossa ja keuhkotoiminta on normaalia astmakohtausten välillä. Jos tyydyttävää astman hoitotasapainoa ei saavuteta seurannassa (tavallisesti yhden kuukauden kuluessa), on arvioitava astman portaittaisen hoidon mukaisesti, tarvitseeko potilas lisäksi toisen tai erilaisen tulehduslääkkeen. Potilaan hoitotasapainoa on arvioitava ajoittain.

Montelukastihoido suhteessa muihin astmahoitoihin:

Inhaloitavan kortikosteroidihoidon lisäksi käytettävää montelukastihoidoa ei saa yhtäkkiä vaihtaa inhaloitavaan kortikosteroidiin (ks. kohta 4.4). Aikuisten ja vähintään 15-vuotiaiden nuorten hoitoon on saatavana 10 mg:n tabletit.

Pediatriset potilaat

Montelukast Accord 5 mg:n purutabletteja ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon. 5 mg purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

5 mg:n purutabletit on saatavissa 6 – 14-vuotiaille lapsille ja nuorille.

4 mg:n purutabletit on saatavissa 2–5-vuotiaille pediatrisille potilaille.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit pureskellaan ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilasta ei tule koskaan ohjeistaa käyttämään suun kautta otettavaa montelukastia akuuttiin astmakohtaukseen vaan pitämään siihen tarkoitettu tavanomainen, asianmukainen lisälääke nopeasti saatavilla. Akuutissa astmakohtauksessa tulee käyttää lyhytvaikutteista inhaloitavaa β -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista β -agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteys lääkäriin.

Montelukastilla ei tule äkillisesti korvata inhaloitavaa tai tablettimuotoista kortikosteroidia.

Ei ole tutkimustietoa, joka osoittaisi, että suun kautta otettavaa kortikosteroidiannosta voitaisiin vähentää, kun samanaikaisesti käytetään montelukastia.

Joissakin harvoissa tapauksissa potilaille, jotka käyttävät sellaisia astmalääkkeitä, joihin montelukastikin kuuluu, saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tila ilmenee joskus vaskuliitille tyypillisinä kliinisinä piirteinä, jotka sopivat Churg-Strauss-oireyhtymään, jota hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. 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.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisyylihapolle herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisyylihapon tai muiden tulehduskipulääkkeiden ottamista.

Montelukast Accord 5 mg purutabletit sisältävät aspartaamia, josta muodostuu fenyylialaniinia. Potilaiden, joilla on fenyyliketonuria, pitää ottaa huomioon, että jokainen 5 mg:n purutabletti sisältää fenyylialaniinia määrän, joka vastaa 0,842 mg fenyylialaniinia/annos.

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. Lääkärien 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 lääkeaineiden kanssa. Hoidossa käytettäväksi suositeltu montelukastiannos ei vaikuttanut interaktiotutkimuksissa kliinisesti merkitsevästi seuraavien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Samanaikaisesti fenobarbitaalia saavien potilaiden plasman montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli noin 40 % pienempi. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4:n, 2C8:n ja 2C9:n välityksellä, tulee erityisesti lapsia hoidettaessa noudattaa varovaisuutta annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin P3A4, P2C8 ja P2C9 induktoreita, kuten fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiinia.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n voimakas estäjä. Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti CYP 2C8:n välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) tehty kliininen interaktiotutkimus osoitti kuitenkin, että montelukasti ei estä CYP 2C8:aa *in vivo*. Siksi montelukastin ei oleteta merkitsevästi muuttavan tämän entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitatsoni ja repaglinidi) metaboliaa.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on CYP 2C8:n substraatti, ja vähemmässä määrin myös CYP 2C9:n ja CYP 3A4:n substraatti. Kliinisessä montelukastin ja gemfibrotsiilin (sekä CYP 2C8:n että 2C9:n estäjä) yhteisvaikutustutkimuksessa gemfibrotsiili lisäsi montelukastin systeemistä altistusta 4,4-kertaisesti. Montelukastin annostusta ei tarvitse rutiininomaisesti muuttaa, kun sitä annetaan yhdessä gemfibrotsiilin tai jonkun muun voimakkaan CYP 2C8:n estäjän kanssa, mutta lääkärin on oltava tietoinen haittavaikutusten lisääntymisen mahdollisuudesta.

In vitro -tietojen mukaan kliinisesti merkitseviä lääkkeiden yhteisvaikutuksia heikompien CYP 2C8:n estäjien (esim. trimetopriimin) kanssa ei ole odotettavissa. Montelukastin anto yhdessä itakonatsolin, voimakkaan CYP 3A4:n estäjän kanssa ei aiheuttanut montelukastin systeemisen altistumisen mitään merkitsevää lisääntymistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että montelukastilla olisi haitallista vaikutusta 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 montelukastin ja epämuodostumien välillä.

Montelukastia 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. Montelukastia voidaan käyttää imettäville äideille ainoastaan silloin kun sen käytön katsotaan olevan ehdottoman välttämätöntä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Accord -valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Yksittäisissä tapauksissa on kuitenkin ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteinen tabletti: noin 4 000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg:n purutabletti: noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta pediatriasta potilasta

Seuraavia lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia raportoitiin esiintyneen kliinisissä tutkimuksissa montelukastia saaneilla astmapotilailla 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)
Hermosto	päänsärky	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		

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

Haittavaikutustaulukko

Markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa ilmoitetut haittavaikutukset on lueteltu alla olevassa taulukossa elinjärjestelmäluokan ja erityisen haittavaikutuksen mukaan. Esiintyvyyshäydet arvioitiin asianmukaisten kliinisten tutkimusten perusteella.

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyshäydet*
-----------------------	----------------	--------------------

Infektiot	ylähengitystieinfektiot [†]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	lisääntynyt verenvuototaipumus	Harvinainen
	trombosytopenia	Hyvin harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksi	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	epänormaalit unet, mukaan lukien painajaiset, unettomuus; unissakävely; ahdistuneisuus; kiihtyneisyys, mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen yliaktiivisuus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina [§])	Melko harvinainen
	huomiokyvyn häiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire	Harvinainen
	aistiharhat, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen (suisidaalisuus), änkytys	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämen tykytykset	Harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss –oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	keuhkojen eosinofilia	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡]	Yleinen
	suun kuivuminen, ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) kohoaminen,	Yleinen
	hepatiitti (mukaan lukien kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekatyypinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma [‡]	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	kyhmyruusu, erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelsärky, lihassärky, ml. lihaskouristukset	Melko harvinainen

Munuaiset ja virtsatiet	kasteluhäiriö lapsilla	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume [‡]	Yleinen
	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus	Melko harvinainen
<p>*Esiintyvyyksiheys: Määritetty kunkin haittavaikutustermin avulla kliinisten tutkimusten tietokannassa raportoidun esiintyvyyden mukaan: 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, jota on ilmoitettu esiintyneen hyvin yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös hyvin yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.</p> <p>[‡]Tämä haittavaikutus, jota on ilmoitettu esiintyneen yleisesti montelukastia saaneiden potilaiden ryhmässä, ilmoitettiin myös yleisenä kliinisissä tutkimuksissa lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.</p> <p>[§] Esiintyvyyksiheys: harvinainen.</p>		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

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 potilaille enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

Montelukastin myyntiintulon jälkeisen käytön yhteydessä ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu tapahtuneen akuutteja yliannostuksia, joissa aikuiset ja lapset saivat montelukastia jopa 1 000 mg (42 kuukauden ikäinen lapsi sai noin 61 mg/kg). Kliiniset ja laboratoriolöydökset olivat yhdenmukaisia sen kanssa, mitä montelukastin siedettävyydestä on todettu aikuisille ja pediatrialle potilaille 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 hoitoon ei ole erityisiä ohjeita.

Montelukastin dialysoitavuutta peritoneaali- ja hemodialyysissä ei tunneta.

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) ja vaikuttavat hengitysteihin supistaen keuhkoputkia, aiheuttaen limaneritystä ja lisäksi verisuonten läpäisevyyttä sekä aktivoiden eosinofiileja.

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 aiheuttaman vaikutuksen kanssa. Montelukastihoito esti antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja pediatristen potilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää plaseboon verrattuna. Yksittäisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi eosinofiilien määrää merkitsevästi hengitysteissä (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisessä veressä ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa plaseboon verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuisille tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin plaseboon, montelukasti 10 mg kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötasosta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua ulohengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötasosta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkitsevästi β-agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötasosta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi parempi 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 %; β-agonistien käyttö -8,70 % ja 2,64 %). Inhaloitavaan beklometasoniin (200 µg 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 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 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 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 β-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: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:

- FEV₁-arvo nousi 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 β-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 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).

Aikuisille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkitsevästi (FEV₁-arvon enimmäislasku 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % plaseboryhmässä; FEV₁-arvon palautumisaikavähintään 5 prosentin päähän lähtöarvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min plaseboryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilaille tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (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). Molemmista tutkimuksista vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyლისალიჰაპოლე herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi astman hoitotasapainoa plaseboon verrattuna (FEV₁: muutos lähtötasosta 8,55 % ja -1,74 %; β-agonistien kokonaiskäytön väheneminen: muutos lähtötasosta -27,78 % ja 2,09 %).

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Nielty montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus (C_{max}) saavutetaan paastonneen aikuisen plasmassa kolmen tunnin kuluttua (T_{max}) 10 mg:n kalvopäällysteisen tabletin ottamisesta. 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 ottamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus vähenee 63 %:iin.

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakaantumistilavuus on keskimäärin 8–11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-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 aikuisten ja lasten elimistössä havaintorajan alapuolella.

Sytokromi P450 2C8 on montelukastin metabolian tärkein entsyymi. Lisäksi CYP 3A4 ja 2C9 saattavat osaltaan hieman vaikuttaa metaboliaan, mutta itrakonatsolin, CYP 3A4:n estäjän, ei osoitettu muuttavan montelukastin farmakokineettisiä muuttujia terveillä koehenkilöillä, jotka saivat 10 mg montelukastia vuorokaudessa. 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 ja 2D6. Metaboliittien osuus montelukastin vaikutukseen on erittäin vähäinen.

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka potilaissa

Annostusta ei tarvitse muuttaa ikääntyneille potilaille eikä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska montelukasti ja sen metaboliitit eliminoituvat sapsen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-pistemäärä yli 9) sairastavissa potilaissa ei ole tietoja.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koe-eläimillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin vähäisiä, ohimeneviä muutoksia seerumin ALAT-, glukoosi-, fosfori- ja triglyseridiarvoissa. Toksisuuden oireita koe-eläimissä olivat lisääntynyt syljen 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 altistustason yli 24-kertaisesti. Naarasrotilla annoksella 200 mg/kg/vrk tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa (yli 69-kertainen altistus kliiniseen systeemiseen altistukseen verrattuna) todettiin vähäistä poikasten painon alenemista. Kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin kontroleihin verrattuna useammin epätäydellistä luutumista systeemisellä altistustasolla, joka oli yli 24-kertainen

kliinisen annoksen aikaansaamaan systeemiseen altistukseen verrattuna. Normaalista poikkeavia löydöksiä ei todettu rotissa. Eläimissä montelukasti läpäisee istukan ja erittyy emon maitoon.

Suun kautta annettu montelukastinatriumin kerta-annos ei aiheuttanut hiirten eikä rottien kuolemia suurimman annoksen ollessa 5 000 mg/kg (15 000 mg/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*- eikä *in vivo* -tutkimuksissa, eikä se aiheuttanut tuumoreita jyrksijöillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E421)(SD 200)
Selluloosa, mikrokiteinen (PH 112)
Kroskarmelloosinatrium
Kirsikka-aromi (501027 AP0551)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Aspartaami (E951)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA-alumiini-PVC/alumiini-läpipainopakkaus:
Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 ja 200 tablettia.

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

28328

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.01.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.11.2019