

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Accord 10 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Montelukast Accord on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi aikuisille ja 15 vuotta täyttäneille nuorille potilaille, joilla on hengitettävän kortikosteroidin käytöstä huolimatta huonossa hoitotasapainossa oleva lievä tai keskivaikkea krooninen astma ja joille tarpeen mukaan käytettävillä lyhytvaikutteisilla beeta-agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman kliinistä hoitotasapainoa. Montelukast Accord voi lievittää myös astmapotilaiden kausiluonteisen allergisen nuhan oireita.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa:

Suun kautta.

Annostus:

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

Montelukastinatriumia ei pidä käyttää samanaikaisesti samaa vaikuttavaa ainetta, montelukastia, sisältävien muiden valmisteiden kanssa.

Yleissuositukset:

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

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

Montelukast Accordin käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Montelukast Accord voidaan lisätä potilaan ennestään saamaan hoitoon.

Hengitettävät kortikosteroidit:

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

10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat aikuisille ja 15 vuotta täyttäneille.

Muut vahvuudet ja lääke muodot:

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Astmalääkkeitä, esim. montelukastia, käyttäville potilaille saattaa kehittyä harvinaisissa tapauksissa systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan Churg-Strauss-oireyhtymän kaltaisena vaskuliittina, jota puolestaan hoidetaan usein systeemisellä kortikosteroidilääkityksellä. Tapaukset ovat tavallisesti, joskaan eivät aina, liittyneet tablettimuotoisen

kortikosteroidilääkityksen vähentämiseen tai lopettamiseen. Leukotrieenireseptoriantagonistien mahdollista yhteyttä Churg-Strauss-oireyhtymän ilmaantumiseen ei voida sulkea pois eikä sitä toisaalta ole voitu osoittaa. Lääkärin on tarkkailtava potilaan tilaa eosinofilian, vaskuliitti-ihottuman, keuhko-oireiden pahenemisen, sydänkomplikaatioiden ja/tai neuropatian varalta. Jos potilaalle kehittyy tällaisia oireita, potilaan tila ja hoito on arvioitava uudelleen.

Montelukastihoito ei muuta asetyylisalisylihapolle (”aspiriinille”) herkkien astmapotilaiden tarvetta välttää asetyylisalisylihappoa ja muita tulehduskipulääkkeitä.

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosimonohydraattia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

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

4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

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

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

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

Käyttö imetyksen aikana

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukastin ei odoteta vaikuttavan potilaan autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Hyvin harvoissa tapauksissa on kuitenkin raportoitu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyyden mukaan seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

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

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

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

		n=615)
Hermosto	päänsärky	päänsärky
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu	

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

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

Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintyvyyssuokka*
Infektiot	ylähengitystieinfektio [†]	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	verenvuototaipumuksen lisääntyminen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksi	Melko harvinainen
	eosinofiilien infiltraatio maksaan	Hyvin harvinainen
Psykkiset häiriöt	poikkeavat unet kuten painajaiset, hallusinaatiot, unettomuus, unissakävely, ärtyisyys, ahdistuneisuus, levottomuus, agitaatio ja aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, masennus, psykomotorinen ylivilkkaus (mukaan lukien ärtyisyys, levottomuus, vapina [§])	Melko harvinainen
	tarkkaavuushäiriöt, muistin heikkeneminen	Harvinainen
	hallusinaatiot, desorientaatio, itsemurha-ajatukset ja itsetuhoinen käyttäytyminen	Hyvin harvinainen
Hermosto	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset	Melko harvinainen
Sydän	sydämentykytys	Harvinainen
Hengityselimset, rintakehä ja välirikarsina	nenäverenvuoto	Melko harvinainen
	Churg-Strauss-oireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
Ruoansulatuselimistö	ripuli [‡] , pahoinvointi [‡] , oksentelu [‡]	Yleinen
	suun kuivuuus, dyspepsia	Melko harvinainen
Maksa ja sappi	seerumin transaminaasiarvojen	Yleinen

	(ALAT ja ASAT) kohoaminen	
	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	ihottuma [‡]	Yleinen
	mustelmat, nokkosihottuma, kutina	Melko harvinainen
	angioedeema	Harvinainen
	erythema nodosum, erythema multiforme	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	nivelkipu, lihaskipu, mukaan lukien kouristukset	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	kuume [‡]	Yleinen
	voimattomuus/uupumus, huonovointisuus, edeema	Melko harvinainen
<p>*Esiintyvyyssluokka: määritetty kunkin haittavaikutuskokemuksen mukaan kliinisten tutkimusten tietokantaan ilmoitettujen tapahtumien mukaisesti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10,000$).</p> <p>[†]Tämä haittavaikutus, joka on ilmoitettu hyvin yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin hyvin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[‡]Tämä haittavaikutus, joka on ilmoitettu yleisesti montelukastia saaneilla potilailla, ilmoitettiin yleisesti myös lumelääkettä saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa.</p> <p>[§] Esiintyvyyssluokka: harvinainen</p>		

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Montelukastin yliannostuksen hoidosta ei ole erityisiä tietoja. Kroonista astmaa koskeneissa tutkimuksissa montelukastia on annettu enimmillään 200 mg/vrk 22 viikon ajan ja lyhytaikaisissa tutkimuksissa enimmillään 900 mg/vrk noin yhden viikon ajan ilman kliinisesti merkittäviä haittavaikutuksia.

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

Hoito

Ei tiedetä, poistuuko montelukasti elimistöstä peritoneaali- tai hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieenireseptorin salpaajat
ATC-koodi: R03D C03

Kysteinyylileukotrieenit (LTC₄, LTD₄, LTE₄) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmareaktiota edistävät välittäjäaineet kiinnittyvät ihmisen hengitysteissä sijaitseviin kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT). Tyypin 1 CysLT (CysLT₁)-reseptoreita esiintyy ihmisen hengitysteiden soluissa (mm. hengitysteiden sileissä lihassoluissa ja makrofageissa) ja muissa tulehdusreaktioita edistävissä soluissa (mm. eosinofiileissa ja tietyissä luuytimen kantasoluissa). Kysteinyylileukotrieenien on havaittu liittyvän astman ja allergisen nuhan patofysiologiaan. Astmassa leukotrieenivälitteisiä vaikutuksia ovat mm. keuhkoputkien supistuminen, limanerityksen kiihtyminen, verisuonten läpäisevyyden lisääntyminen ja eosinofiilien aktivoituminen. Allergisessa nuhassa nenän limakalvosta vapautuu kysteinyylileukotrieeniä allergeenialtistuksen jälkeen sekä välittömän että viivästyneen reaktion aikana, mihin liittyy allergisen nuhan oireita. Nenän limakalvon kokeellisen altistamisen kysteinyylileukotrieenille on todettu lisäävän nenän hengitysteiden virtausvastusta ja nenän tukkoisuusoireita.

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 antigeenialtistuksen aiheuttaman varhaisen ja myöhäisen vaiheen keuhkoputkien supistumisen. Montelukasti vähensi aikuis- ja lapsipotilaiden perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna. Erillisessä tutkimuksessa montelukasti vähensi merkittävästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) ja perifeerisen veren eosinofiilimäärää ja paransi samalla astmaoireiden hallintaa.

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi aamuisin mitattua FEV₁-arvoa (muutos lähtötilanteesta 10,4 % ja 2,7 %) ja aamuisin mitattua uloshengityksen huippuvirtausta (PEF) (muutos lähtötilanteesta 24,5 l/min ja 3,3 l/min) sekä vähensi merkittävästi beeta-

agonistien kokonaiskäyttöä (muutos lähtötilanteesta -26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkittävästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä.

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

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

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

Aikuisilla tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni merkittävästi (FEV1-arvon pieneneminen enimmillään 22,33 % montelukastiryhmässä ja 32,40 % lumelääkeryhmässä, FEV1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 44,22 min montelukastiryhmässä ja 60,64 min lumelääkeryhmässä). Vaikutus oli vastaava koko 12 viikon tutkimusajan. Rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen väheni myös lapsipotilailla tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV1-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 % lumelääkeryhmässä, FEV1-arvon palautumisaika vähintään 5 %:n päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on keskimäärin 8-11 litraa. Rotilla radioaktiivisesti merkityllä montelukastilla tehtyjen tutkimusten mukaan sen kulkeutuminen veri-aivoesteeseen läpi on erittäin vähäistä. Lisäksi radioaktiivisesti merkityn aineen pitoisuus oli erittäin vähäinen kaikissa muissa kudoksissa 24 tunnin kuluttua lääkkeen antamisesta.

Biotransformaatio

Montelukasti metaboloituu elimistössä laajasti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisten ja lasten elimistössä havaintorajan alapuolella.

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

Eliminaatio

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

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

Farmakokineettiset ominaisuudet potilaissa

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

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

Kalvopäällyste:

Hydroksipropyyliselluloosa (LF) (E463)
Hypromelloosi (464)
Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 6000
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319, Pinner Road,
North Harrow, Middlesex,
HA1 4HF,
Iso-Britannia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29196

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.07.2014