

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Krka 4 mg purutabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää 4 mg montelukastia (montelukastinatriumina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi purutabletti sisältää 1,2 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Vaaleanpunainen, marmoroitu, pyöreä, hieman kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jonka toisella puolella merkintä 4.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Krka 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 β -agonisteilla ei saada aikaan riittävää astman hoitotasapainoa.

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

Montelukast Krka on myös tarkoitettu astman estohoitoon 2-vuotiaille ja sitä vanhemmille 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 2–5-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 4 mg:n purutabletti illalla. Jos Montelukasta Krka –valmiste otetaan ruokailun yhteydessä, se tulisi ottaa yksi tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia ruokailun jälkeen. Samaa annostusta voidaan käyttää koko tälle ikäryhmälle.

Yleissuosituksset:

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

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja. Samaa annosta voidaan käyttää sekä miehillä että naisilla.

Montelukast Krka lievän kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa kroonista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen inhaloitavan kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville 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 inhaloitavia 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.

Montelukast Krka astman estohoidossa 2-5 -vuotiailla potilailla, kun taudin vallitsevana piirteenä on rasituksen aiheuttama keuhkoputkien supistuminen

2-5 -vuotiailla lapsilla inhaloitavaa 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.

Montelukast Krka -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen

Kun Montelukast Krka -valmistetta käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisähoitona, inhaloitavaa kortikosteroidia ei tule äkillisesti lopettaa (ks. kohta 4.4.).

Aikuisille ja vähintään 15-vuotiaille nuorille on saatavana 10 mg:n tabletit.

Pediatriset potilaat

Montelukast Krka 4 mg:n purutabletteja ei pidä käyttää alle 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Montelukast Krka 4 mg:n purutablettien turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu

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

Lapsille, joilla on vaikeuksia käyttää purutabletteja, on saatavana rakeina oleva valmiste

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit on pureskeltava ennen nielemistä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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 β -agonistia. Jos potilas tarvitsee tavallista useampia inhalaatioita lyhytvaikutteista β -agonistia, hänen tulee mahdollisimman pian ottaa yhteyttä 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, käyttävillä potilailla saattaa kehittyä systeeminen eosinofilia. Tämä ilmenee toisinaan kliinisesti Churg-Strauss 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/tai 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.

Montelukast Krka -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. Lääkärin on arvioitava huolellisesti Montelukast Krka -hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt, jos tällaisia tapahtumia esiintyy.

Tärkeää tietoa jostakin valmisteen sisältämästä apuaineesta

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,2 mg aspartaamia per purutabletti. Aspartaami on fenyylialaniinin lähde. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyyliketonuria (PKU), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa fenyylialaniinia kertyy elimistöön, koska elimistö ei kykene poistamaan sitä riittävästi.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per purutabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 merkittävästi seuraavien lääkeaineiden farmakokinetiikkaan: teofylliini, prednisoni, prednisoloni, ehkäisytabletit (etinyliestradioli/noretisteroni 35/1), terfenadiini, digoksiini ja varfariini.

Plasman montelukastipitoisuuskyrän 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 fenytoiinia, fenobarbitaalia ja rifampisiiniä.

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti on sytokromin P2C8 voimakas estäjä.

Montelukastilla ja rosiglitatsonilla (testisubstraatti, joka edustaa pääasiallisesti sytokromin P2C8 välityksellä metaboloituvia lääkeaineita) 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 systeemisessä altistuksessa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Maaailmanlaajuisessa, 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.

Montelukast Krka -valmistetta 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 ihmisen rintamaitoon.

Montelukast Krka -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana vain, jos sen käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Krka -valmisteen ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Uneliaisuutta tai heitehuimausta on kuitenkin raportoitu.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia koskevista kliinisistä tutkimuksista on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

- 10 mg kalvopäällysteinen tabletti: noin 4000 aikuista ja vähintään 15-vuotiasta nuorta potilasta
- 5 mg purutabletti: noin 1750 6-14 -vuotiasta lapsipotilasta
- 4 mg purutabletti: 851 2-5 -vuotiasta lapsipotilasta

Montelukastia koskevista kliinisistä tutkimuksista on ollut jaksoittain oireita aiheuttavaa astmaa sairastavia potilaita seuraavasti:

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

Seuraavia lääkkeitä 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)
Hermosto	päänsärky	päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu		vatsakipu

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.

Haittavaikutustaulukko

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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Hyvin yleinen	ylähengitystieinfektiot†
Veri ja imukudos	Harvinainen	lisääntynyt verenvuototaipumus
	Hyvin harvinainen	trombosytopenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	yliherkkyysoireet mukaan lukien anafylaksia
	Hyvin harvinainen	eosinofiilien infiltraatio maksaan
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	epänormaalit unet mukaan lukien painajaiset, unettomuus, unissakävely, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys mukaan lukien aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys, depressio, psykomotorinen ylivilkkaus (mm. ärtyneisyys, levottomuus, vapina [§])
	Harvinainen	tarkkaavuushäiriö, muistin heikkeneminen, nykimisoire
	Hyvin harvinainen	hallusinaatiot, sekavuus, itsemurha-ajatukset ja itsemurhakäyttäytyminen (suisidaalisuus), pakko-oireisen häiriön oireet, änkytys
Hermosto	Melko harvinainen	heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset
Sydän	Harvinainen	sydämentykytys
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	nenäverenvuoto
	Hyvin harvinainen	Churg-Straussoireyhtymä (CSS) (ks. kohta 4.4)
	Hyvin harvinainen	keuhkoeosinofilia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli‡, pahoinvointi‡, oksentelu‡
	Melko harvinainen	suun kuivuminen, dyspepsia
Maksa ja sappi	Yleinen	seerumin transaminaasiarvojen (ALAT ja ASAT) kohoaminen

	Hyvin harvinainen	hepatiitti (mm. kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio)
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma†
	Melko harvinainen	mustelmat, nokkosihottuma, kutina
	Harvinainen	angioedeema
	Hyvin harvinainen	Kyhmyruusu, monimuotoinen punavihoittuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	nivelsärky, lihassärky mukaan lukien lihaskouristukset
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	kasteluhäiriö lapsilla
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	kuume‡
	Melko harvinainen	voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus
<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 lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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: muut systeemisesti käytettävät obstruktiivisten hengitystiesairauksien lääkkeet, leukotrieni reseptorin salpaajat, ATC-koodi: R03DC03

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 kysteinyylileukotrieni reseptoreihin (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. 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 β-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 %; β-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 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).

2-5 -vuotiaille lapsipotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä plasebokontrolloidussa tutkimuksessa montelukasti 4 mg kerran vuorokaudessa paransi astman hoitotasapainoa kuvaavia muuttujia plaseboon verrattuna riippumatta samanaikaisesta ylläpito hoidosta (inhaloidut kortikosteroidit tai inhaloitu natriumkromoglikaatti). 60 % potilaista ei käyttänyt mitään muuta ylläpito hoitoa. Montelukasti paransi merkittävästi 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 β -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 inhaloitavaa) tai sairaalahoitoa astman vuoksi]. Astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä aleni 31,9 % (95 %:n luottamusväli 16,9; 44,1).

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa lapsipotilaille (6 kk-5 vuotta), joilla oli jaksoittain oireita aiheuttava astma, muttei jatkuvaoireista astmaa, annettiin montelukastia 12 kuukauden ajan joko 4 mg kerran päivässä tai 12 päivän kuureina. Hoito aloitettiin, kun jaksoittaiset astmaoireet alkoivat. Merkitsevää eroa ei havaittu 4 mg:n montelukastiannoksella tai lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden astmakohtaukseen johtaneiden astmajaksojen määrässä. Astmajakso määriteltiin tällaiseksi, mikäli se vaati terveydenhuollon palveluiden käyttöä, kuten ennakoimatonta käyntiä lääkärin vastaanotolla, päivystyspoliklinikalla tai sairaalassa tai kortikosteroidihoitoa suun kautta, laskimoon tai lihakseen.

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:ään ja flutikasoniryhmässä 60,9:stä 86,7:ään keskimäärin 12 kuukauden hoitjakson 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 hoitjakson 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 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).

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.

Asetyyliisilyihapolle herkkillä 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 Farmakokineetiikka

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.

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 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.

Potilaaseen liittyvät tekijät:

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 sapen 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 eritys, 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 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 (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa
Aspartaami (E 951)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Kirsikka-aromi (sisältää myös glyseryylitriasetaatia/E1518)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytettävä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Läpipäinopakkauksessa (OPA/Alu/PVC/Alu): 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 tai 200 purutablettia pakattuna kartonkilaatikkoon.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23518

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.9.2008/5.5.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.10.2019