

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Montelukast Helm 5 mg purutabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi purutabletti sisältää montelukastinatriumia määrän, joka vastaa 5 mg montelukastia.

Apuaineet: Yksi purutabletti sisältää 2,0 mg aspartaamia (E 951).
Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”MOK 5” ja toiselle puolelle ”PHD471”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Montelukast Helm on tarkoitettu astman lisälääkkeeksi 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 kliinistä hoitotasapainoa.

Montelukast Helm -valmistetta voidaan myös käyttää pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastaville potilaille, kun potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.2).

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

Montelukast Helm on tarkoitettu 6–14-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Vuorokausiannos 6–14-vuotiaille lapsipotilaille on yksi 5 mg:n purutabletti iltaisin. Jos tabletti otetaan ruokailun yhteydessä, Montelukast Helm otetaan tunti ennen ruokailua tai kaksi tuntia sen jälkeen. Tämän ikäryhmän annostusta ei tarvitse muuttaa.

Yleissuositukset:

Montelukast Helm -valmisteen hoitovaikutus ilmenee astman hoitotasapainoa kuvaavissa muuttujissa vuorokauden kuluessa. Potilasta pitää neuvoa jatkamaan Montelukast Helm -hoitoa, vaikka hänen astmansa olisi hoitotasapainossa, ja myös astman pahenemisvaiheiden aikana.

Munuaisten vajaatoimintaa tai lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta ei tarvitse muuttaa. Valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien hoitoon ei ole tietoja. Annostus on sama sekä miehille että naisille.

Montelukast Helm lievän, kroonisen astman hoidossa pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidin vaihtoehtona:

Montelukastia ei suositella ainoaksi hoidoksi keskivaikeaa pitkäaikaista astmaa sairastaville potilaille. Montelukastin käyttöä pieniannoksisen hengitettävän kortikosteroidihoidon vaihtoehtona lievää kroonista astmaa sairastavien lasten hoitoon voidaan harkita vain, jos potilaalla ei ole äskettäin esiintynyt suun kautta otettavaa kortikosteroidihoitoa vaativia vakavia astmakohtauksia ja jos on todettu, ettei potilas voi käyttää hengitettäviä kortikosteroideja (ks. kohta 4.1). Lievä krooninen astma on määriteltävä tilaksi, jossa astman oireita esiintyy useammin kuin kerran viikossa, mutta harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, yöllisiä oireita esiintyy useammin kuin kaksi kertaa kuukaudessa, mutta harvemmin kuin kerran viikossa, ja keuhkojen toiminta on kohtausten välillä normaali. Jos astmaa ei saada seurannan aikana (tavallisesti yksi kuukausi) tyydyttävään hoitotasapainoon, lisähoidon tai toisenlaisen anti-inflammatorisen hoidon tarve on arvioitava astmahoidon vaiheittaisen arviointimenetelmän perusteella. Potilaiden astman hoitotasapaino on arvioitava ajoittain.

Montelukast Helm -valmisteen käyttö suhteessa muuhun astmalääkitykseen:

Kun Montelukast Helm -purutabletteja käytetään inhaloitavien kortikosteroidien lisälääkkeenä, inhaloitavia kortikosteroideja ei saa korvata äkillisesti Montelukast Helm -valmisteella (ks. kohta 4.4).

Yli 15-vuotiaiden nuorten ja aikuisten hoitoon on saatavana 10 mg:n tabletteja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaalle on kerrottava, että suun kautta otettavaa montelukastia ei saa koskaan käyttää akuutin astmakohtauksen hoitoon ja että hänen on pidettävä tavanomainen asianmukainen astmakohtausten hoitoon tarkoitettu lääke nopeasti saatavilla. Akuutin astmakohtauksen 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 tablettimuotoista kortikosteroidia ei saa vaihtaa äkillisesti montelukastivalmisteeseen.

Ei ole tutkimustietoa, voidaanko tablettimuotoisen 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.

Montelukast Helm -valmiste sisältää aspartaamia, joka on fenyylialaniinin lähde. Tämä voi olla haitallista potilaille, joilla on fenyyliketonuria. Fenyyliketonuriaa sairastavien on huomioitava, että 5 mg:n purutabletit sisältävät fenyylialaniinia 1,123 mg tablettia kohden.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Montelukast Helm -valmistetta 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 montelukastipitoisuuskäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) pieneni noin 40 %, jos potilas sai samanaikaisesti fenobarbitaalia. Koska montelukasti metaboloituu CYP 3A4 -entsyymillä välityksellä, etenkin lapsia hoidettaessa on oltava varovainen annettaessa samanaikaisesti montelukastia ja sytokromin CYP 3A4 -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 lääkeaineita) tehty kliininen yhteisvaikutustutkimus osoitti kuitenkin, ettei montelukasti estä sytokromia CYP 2C8 *in vivo*. Montelukastin ei siksi odoteta muuttavan merkittävästi tämän entsyymillä välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden (esim. paklitakseli, rosiglitasoni ja repaglinidi) metaboliaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Käyttö raskauden aikana

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

Myyntiluvan saamisen jälkeisen maailmanlaajuisen käyttökokemuksen perusteella on raportoitu harvinaisina tapauksina epämuodostumia. Raskauksia koskevien tietokantojen tiedot ovat vähäiset, mutta ne eivät viittaa syy-yhteyteen montelukastin ja epämuodostumien (raajojen vikojen) välillä.

Montelukast Helm -purutabletteja voi käyttää raskauden aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

Käyttö imetyksen aikana

Rotilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että montelukasti erittyy maitoon (ks. kohta 5.3). Ei tiedetä, erittyykö montelukasti ihmisen rintamaitoon.

Montelukast Helm -purutabletteja voi käyttää imetyksen aikana vain, jos niiden käyttö katsotaan selvästi välttämättömäksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Montelukast Helm -valmisteen ei odoteta vaikuttavan potilaan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita. Hyvin harvinaisissa tapauksissa potilailla on ilmoitettu esiintyneen uneliaisuutta tai heitehuimausta.

4.8 Haittavaikutukset

Montelukastia on arvioitu kliinisissä tutkimuksissa seuraavasti:

- 10 mg:n kalvopäällysteiset tabletit: noin 4000 vähintään 15-vuotiasta aikuista potilasta.
- 5 mg:n purutabletit: noin 1 750 iältään 6–14-vuotiasta lapsipotilasta.

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

Elinjärjestelmä	Vähintään 15-vuotiaat aikuiset potilaat (kaksi 12 viikon mittaista tutkimusta, n = 795)	6–14-vuotiaat lapsipotilaat (yksi 8 viikon mittainen tutkimus, n = 201) (kaksi 56 viikon mittaista 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.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu myyntiluvan saamisen jälkeen:

Infektiot: ylähengitysteiden infektiot.

Veri ja imukudos: lisääntynyt verenvuototaipumus.

Immuunijärjestelmä: yliherkkyysoireet anafylaksia mukaan lukien, eosinofiilien infiltraatio maksaan.

Psyykkiset häiriöt: epänormaalit unet painajaiset mukaan lukien, hallusinaatiot, unettomuus, unissakävely, ärtyisyys, ahdistuneisuus, levottomuus, kiihtyneisyys aggressiivinen käyttäytyminen tai vihamielisyys mukaan lukien, vapina, masennus, itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen hyvin harvinaisissa tapauksissa.

Hermosto: heitehuimaus, uneliaisuus, parestesiat/hypestesiat, kouristukset.

Sydän: sydämentykytys.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: nenäverenvuoto.

Ruoansulatuselimistö: ripuli, suun kuivuminen, dyspepsia, pahoinvointi, oksentelu.

Maksa ja sappi: seerumin transaminaasiarvojen (ALAT, ASAT) suureneminen, hepatiitti (kolestaattinen, hepatosellulaarinen ja sekamuotoinen maksavaurio mukaan lukien).

Iho ja ihonalainen kudokset: angioedeema, mustelmat, nokkosihottuma, kutina, ihottuma, erythema nodosum.

Luusto, lihakset ja sidekudos: nivelsärky, lihassärky lihaskrampit mukaan lukien.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: voimattomuus/väsymys, huonovointisuus, turvotus, kuume.

Hyvin harvinaiset: Churg-Strauss-oireyhtymää (CSS) on raportoitu astmapotilailla hyvin harvinaisina tapauksina montelukastihoiton aikana (ks. kohta 4.4).

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 aikuis- ja lapsipotilaiden 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.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Kysteinyylileukotrieenit (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) ovat eri soluista, mm. syöttösoluista ja eosinofiileista, vapautuvia voimakasvaikutteisia tulehdusoireita välittäviä eikosanoideja. Nämä tärkeät astmaa edistävät välittäjäaineet sitoutuvat ihmisen hengitysteiden kysteinyylileukotrieenireseptoreihin (CysLT) ja aiheuttavat muutoksia hengitysteihin, kuten keuhkoputkien supistumista, liman erittymistä, verisuonten läpäisevyyttä ja eosinofiilien aktivoitumista.

Montelukasti on suun kautta annettuna aktiivinen yhdiste, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja selektiivisyydellä CysLT₁-reseptoreihin. Kliinisissä tutkimuksissa montelukasti esti inhaloidun LTD_4 :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 merkitsevästi hengitysteiden (ysköksestä määritettyä) eosinofiilimäärää. Aikuisilla ja 2–14-vuotiailla lapsipotilailla montelukasti vähensi perifeerisen veren eosinofiilimäärää lumelääkkeeseen verrattuna ja paransi samalla astman kliinistä hoitotasapainoa.

Aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa montelukastia verrattiin lumelääkkeeseen, 10 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkitsevästi 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 merkitsevästi beeta-agonistien kokonaiskäyttöä (-26,1 % ja -4,6 %). Potilaiden ilmoittamien yöllä ja päivällä esiintyneiden astmaoireiden paraneminen oirepistemäärällä mitattuna oli merkitsevästi 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 inhalaatiokammioilla 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 prosenttia montelukastia saaneista potilaista sai saman vasteen).

Kahdeksan viikkoa kestäneessä 6–14-vuotiailla lapsipotilailla tehdyssä tutkimuksessa 5 mg montelukastia kerran vuorokaudessa paransi merkittävästi hengitystoimintaa verrattuna lumelääkkeeseen (FEV₁: muutos lähtötilanteesta 8,71 % ja 4,16 %, aamuisin mitattu PEF: muutos lähtötilanteesta 27,9 l/min ja 17,8 l/min) ja vähensi tarpeen mukaan käytettävän beeta-agonistin käyttöä (muutos lähtötilanteesta -11,7 % ja +8,2 %).

12 kuukauden mittainen tutkimus, jossa verrattiin montelukastin ja hengitettävän flutikasonin tehoa lievää kroonista astmaa sairastavien iältään 6–14-vuotiaiden lapsipotilaiden astman saamiseksi hoitotasapainoon, montelukasti lisäsi vähintään yhtä tehokkaasti kuin flutikasoni sellaisten päivien prosenttiosuutta, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (rescue-free days, RFDs), mikä oli ensisijainen päätetapahtuma. 12 kuukauden mittaisen hoitojakson aikana niiden päivien keskimääräinen prosenttiosuus, jolloin astman kohtaushoitoa ei tarvittu (RFD), lisääntyi montelukastiryhmässä 61,6 prosentista 84,0 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 60,9 prosentista 86,7 prosenttiin. Ryhmien välisen LS-keskiarvojen ero (least square means = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu keskiarvo) RFD-päivien lisääntymisessä oli tilastollisesti merkitsevä (-2,8, 95 %:n luottamusväli -4,7, -0,9), mutta ennalta määritettyjen kliinisesti samanarvoisiksi laskettavien rajojen sisällä. Sekä montelukasti että flutikasoni paransivat astman hoitotasapainoa toissijaisilla muuttujilla arvioituna 12 kuukauden mittaisen hoitojakson aikana:

- FEV₁-arvo suureni montelukastiryhmässä 1,83 litrasta 2,09 litraan ja flutikasoniryhmässä 1,85 litrasta 2,14 litraan. Ryhmien välisen FEV₁-arvon suurenemisen LS-keskiarvo oli -0,02 l (95 %:n luottamusväli -0,06, 0,02). Ennustetun FEV₁-arvon keskimääräinen suureneminen lähtötilanteeseen nähden oli montelukastiryhmässä 0,6 % ja flutikasoniryhmässä 2,7 %. Ennustetun FEV₁-arvon prosentuaalisen muutoksen ero lähtötilanteeseen LS-menetelmällä laskettuna oli -2,2 % (95 %:n luottamusväli -3,6, -0,7).

- Niiden päivien prosenttiosuus, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, väheni montelukastiryhmässä 38,0 prosentista 15,4 prosenttiin ja flutikasoniryhmässä 38,5 prosentista 12,8 prosenttiin. Ryhmien välinen ero niiden päivien prosenttiosuudessa, jolloin potilas käytti beeta-agonisteja, oli LS-menetelmällä laskettuna 2,7 % (95 %:n luottamusväli 0,9, 4,5).

- Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi astmakohtaus (astmakohtaukseksi määriteltiin ajanjakso, jolloin astma paheni niin, että potilas tarvitsi suun kautta otettavia steroideja, potilas kävi lääkärin vastaanotolla ilman ajanvarausta, potilas kävi päivystyspoliklinikalla tai joutui sairaalahoitoon) oli montelukastiryhmässä 32,2 % ja flutikasoniryhmässä 25,6 %. Kerroinsuhde (odds ratio) oli merkitsevä: 1,38 (95 %:n luottamusväli 1,04, 1,84).

- Systeemistä (lähinnä suun kautta otettavaa) kortikosteroidihoitoa tarvinneiden potilaiden prosenttiosuus tutkimuksen aikana oli montelukastiryhmässä 17,8 % ja flutikasoniryhmässä 10,5 %. Ryhmien välinen ero oli LS-menetelmällä laskettuna 7,3 % (95 %:n luottamusväli 2,9, 11,7).

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 prosentin 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 6–14-vuotiailla lapsipotilailla tehdyssä lyhytaikaisessa tutkimuksessa (FEV₁-arvon pieneneminen enimmillään 18,27 % montelukastiryhmässä ja 26,11 %

lumelääkeryhmässä, FEV₁-arvon palautumisaika vähintään 5 prosentin päähän lähtötilanteen arvosta 17,76 min montelukastiryhmässä ja 27,98 min lumelääkeryhmässä). Molemmissa tutkimuksissa vaikutus todettiin vuorokauden pituisen annosvälin lopussa.

Asetyyliisilyylihapolle herkällä astmapotilailla, jotka saivat samanaikaisesti kortikosteroidia inhalaationa ja/tai tabletteina, montelukastihoito paransi merkitsevästi 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annettu montelukasti imeytyy nopeasti. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutetaan paastonneella aikuisella 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 C_{max} saavutetaan kahden tunnin kuluessa 5 mg:n purutabletin antamisesta. Suun kautta annetun valmisteen keskimääräinen hyötyosuus on 73 %. Vakioaterian jälkeen keskimääräinen hyötyosuus pienenee 63 %:iin.

Kun 2–5-vuotiaille lapsipotilaille annettiin paastotilassa 4 mg:n purutabletti, C_{max} saavutettiin kahden tunnin kuluttua annon jälkeen. Keskimääräinen C_{max}-arvo on 66 % suurempi, kun taas keskimääräinen C_{min}-arvo on alaisempi kuin 10 mg:n tabletin saaneilla aikuisilla.

Jakautuminen

Montelukasti sitoutuu yli 99-prosenttisesti plasman proteiineihin. Montelukastin vakaan tilan jakautumistilavuus on 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 laajasti. Hoitoannoksilla tehtyjen tutkimusten mukaan montelukastin metaboliittien vakaan tilan pitoisuudet plasmassa ovat aikuisilla ja lapsilla havaintorajan alapuolella.

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

Eliminaatio

Terveiden aikuisten 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

lääkkäiden 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 sapen mukana, annoksen muuttamisen ei oleteta olevan tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Montelukastin farmakokinetiikasta 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. Normaalia 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 (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 jyrksijöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli (E 421)
Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Hydroksipropyyliselluloosa, matalasubstituutioasteinen (E 463)
Aspartaami (E 951)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Kirsikka-aromi (E 1518 – glyserolitriasettaatti; E 1450 – natriumoktenyyilisukkinaatti)
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pakattu oPA/Al/PVC/alumiiniläpipainopakkauksiin. Läpipainopakkaukset on pakattu pahvikoteloihin. Pakkauskoot ovat 14, 20, 28, 30, 50, 98 ja 100 purutablettia. 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

Helm AG
Nordkanalstr. 28
D-20097 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2010