

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SINGULAIR 5 mg närimistabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab montelukastnaatriumi koguses, mis vastab 5 mg montelukastile.

INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: aspartaami (E951) 1,5 mg tableti kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Roosad kaksikkumerad ümarad tabletid läbimõõduga 9,5 mm, mille ühel küljel on märged SINGULAIR ja teisel MSD 275.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

SINGULAIR on näidustatud astma täiendavaks raviks kerge kuni mõõduka püsiva astmaga patsientidel, kellel ei ole inhaleeritavate kortikosteroididega saavutatud piisavat kontrolli haigusnähtude üle ning kellel ei taga „vastavalt vajadusele“ manustatud lühitoimelised beetaagonistid piisavat kliinilist kontrolli astma üle.

SINGULAIRi võib kasutada ka alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astmaga patsientidel, kellel ei ole hiljuti olnud suukaudse kortikosteroidi kasutamist vajanud tõsiseid astmahoogusid ning kelle puhul on kindlaks tehtud, et nad ei ole suutelised kasutama inhaleeritavaid kortikosteroide (vt lõik 4.2).

SINGULAIR on näidustatud ka astma profülaktikaks, kui valdavaks komponendiks on füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksioon.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

6...14-aastastele patsientidele manustatakse üks 5 mg närimistablett ööpäevas õhtuti. Enne alla neelamist tuleb tabletid katki närida. SINGULAIRi tohib võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Selles vanuserühmas ei ole annuse kohandamine vajalik.

Üldised soovitused. SINGULAIRi ravitoime avaldub esimesel päeval. Patsientidele tuleb meenutada, et nad kasutaksid ravimit pidevalt, nii siis, kui kaebusi ei ole, kui ka sümptomite süvenemise korral.

Neerupuudulikkusega haigete või kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega haigete ravimisel ei ole vaja ravimi annust muuta. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Annustamine on ühesugune meeste ja naiste puhul.

SINGULAIR alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astma korral

Montelukasti ei soovitata kasutada monoterapiiana mõõduka püsiva astmaga patsientidel.

Montelukasti kasutamist alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate

kortikosteroidide asemel kerge püsiva astmaga lastel tuleks kaaluda vaid patsientide puhul, kellel ei ole hiljuti olnud suukaudse kortikosteroidi kasutamist vajanud tõsiseid astmahoogusid ning kelle puhul on kindlaks tehtud, et nad ei ole võimelised kasutama inhaleeritavaid kortikosteroide (vt lõik 4.1). Kerget püsivat astmat defineeritakse kui rohkem kui üks kord nädalas, kuid vähem kui üks kord päevas esinevaid astmanähtusid, rohkem kui kaks korda kuus, kuid vähem kui üks kord nädalas esinevaid öiseid sümptomeid, normaalset kopsufunktsiooni hoogude vahepeal. Kui järelkontrolli ajaks (umbes ühe kuu möödudes) ei ole saavutatud rahuldavat kontrolli astma üle, tuleb hinnata vajadust täiendava või erineva põletikuvastase ravi järele, mis põhineb astma järk-järgulisel raviskeemil. Astmakontrolli tuleb regulaarselt hinnata.

SINGULAIR ja teised astmaravimid

Kui SINGULAIRi kasutatakse lisaks inhaleeritavatele kortikosteroididele, ei tohi inhaleeritavat kortikosteroidi järsult asendada SINGULAIRiga (vt lõik 4.4).

Täiskasvanute ning 15-aastaste ja vanemate noorukite jaoks on saadaval 10 mg tabletid.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb nõustada, et nad ei kasutaks suukaudset montelukasti kunagi ägeda astmahoo raviks ja hoiaksid selleks puhuks sobivat esmaabivahendit käepärast. Ägeda astmahoo raviks tuleb kasutada lühitoimelist inhaleeritavat beetaagonisti. Kui patsient vajab tavalisest sagedamini lühitoimelise beetaagonisti inhalatsioone, tuleb arstiga nõu pidada niipea kui võimalik.

Inhaleeritavat ega suu kaudu manustatavat kortikosteroidi ei tohi montelukastiga järsult asendada.

Puuduvad andmed selle kohta, et montelukasti samaaegsel manustamisel võib suukaudse kortikosteroidi annust vähendada.

Harvadel juhtudel võib astmavastaseid ravimeid, sh montelukasti kasutataval patsientidel tekkida süsteemne eosinofiilia, mille puhul esinevad mõnikord Churgi-Straussi sündroomile (mida sageli ravitakse süsteemsete kortikosteroididega) iseloomulikud vaskuliidi kliinilised tunnused. Neid haigusjuhte on mõnikord seostatud suukaudse kortikosteroidi annuse vähendamise või ärajätmisega. Kuigi põhjuslikku seost leukotrieni retseptori antagonismiga ei ole tõestatud, peavad arstid tähelepanu pöörama sellele, kui patsiendil tekib eosinofiilia, naha vaskuliit, kopsufunktsiooni halvenemine, kardiaalsed komplikatsioonid ja/või neuropaatia. Patsiente, kellele tekivad nimetatud sümptomid, tuleb uuesti uurida ning nende raviskeemid üle vaadata.

Ravi montelukastiga ei muuda aspiriin-tundliku astmaga patsientide vajadust vältida aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete võtmist.

SINGULAIR sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Fenüülketonuuriaga patsiendid peavad arvesse võtma, et iga 5 mg närimistablett sisaldab fenüülalaniini koguses, mis vastab 0,842 mg fenüülalaniinile annuse kohta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Montelukasti võib manustada koos teiste astma profülaktikaks ja pikaajaliseks raviks tavaliselt kasutatavate preparaatidega. Ravimite koostoimeid uurides ei ole leitud montelukasti soovitatava annuse kliiniliselt olulist toimet järgmiste ravimite farmakokineetikale: teofülliin, prednisoon, prednisoloon, suukaudsed kontratseptiivid (etnüülöstradiool/noretindroon 35/1), terfenadiin, digoksiin ja varfariin.

Manustamisel koos fenobarbitaaliga väheneb montelukasti plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 40%. Kuna montelukast metaboliseerub CYP3A4, 2C8 ja 2C9 kaudu, peab olema ettevaatlik (eriti lastel) montelukasti manustamisel koos CYP3A4, 2C8 ja 2C9 indutseerivate ravimitega, nagu fenütoiin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP2C8 inhibiitor. Kuid andmed kliinilisest ravimite koostoimeuuringust montelukasti ja rosiglitasoniga (peamiselt CYP2C8 kaudu metaboliseeruvate ravimite tüüpiline esindaja) näitasid, et montelukast ei inhibeeri CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu ei tohiks montelukast oluliselt muuta selle ensüümi kaudu metaboliseeruvate ravimite metabolismi (nt paklitakseel, rosiglitason ja repagliniid).

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on CYP 2C8 substraat ja vähem olulisel määral 2C9 ja 3A4 substraat. Kliinilises ravimite koostoime uuringus montelukasti ja gemfibrosiiliga (nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor) suurendas gemfibrosiil montelukasti süsteemse ekspositsiooni 4,4-kordseks. Tavapärast ei ole montelukasti annust vaja kohandada manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega, kuid arst peab olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad sagedamini/tugevamini esineda.

In vitro andmete põhjal ei eeldata kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid vähem tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega (nt trimetoprim). Montelukasti manustamine koos itrakonasooliga (tugev CYP 3A4 inhibiitor) ei suurendanud oluliselt montelukasti süsteemset ekspositsiooni.

4.6 Rasedus ja imetamine

Kasutamine raseduse ajal

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet rasedusele või embrüo/loote arengule.

Olemasolevatest raseduse andmebaasidest saadud vähesed andmed ei näita põhjuslikku seost SINGULAIRi ja väärengute (jäsemete defektide) vahel, mida on harva kirjeldatud ülemaailmse turuletulekujärgse kasutamise käigus.

SINGULAIRi tohib rasedatele manustada ainult selge vajaduse korral.

Kasutamine rinnaga toitmise ajal

Uuringud rottidega on näidanud, et montelukast eritub piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas montelukast eritub inimese rinnapiima.

SINGULAIRi tohib rinnaga toitvale emale manustada ainult selge vajaduse korral.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Teadaolevatel andmetel ei mõjuta montelukast autojuhtimise ega masinate käsitsemise võimet. Kuid väga harvadel juhtudel on kirjeldatud uimasust või pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgmiselt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanul ja noorukil vanuses alates 15. eluaastast ja
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 lapsel vanuses 6...14 aastat.

Järgmisi ravimiga seotud kõrvaltoimeid on kliinilistes uuringutes kirjeldatud sageli ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) montelukastiga ravitud patsientidel ning suurema esinemissagedusega kui platseebot saanud patsientidel:

Organsüsteemi klass	Täiskasvanud ja noorukid alates 15. eluaastast (kaks 12-nädalast uuringut; n = 795)	Lapsed vanuses 6...14 aastat (üks 8-nädalane uuring; n = 201) (kaks 56-nädalast uuringut; n = 615)
Närvisüsteemi häired	peavalu	peavalu
Seedetrakti häired	kõhuvalu	

Kliinilistes uuringutes ravimi pikaajalisel kasutamisel kuni 2 aasta jooksul täiskasvanutel ja kuni 12 kuu jooksul lastel vanuses 6...14 aastat ohutusprofiil ei muutunud.

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed on alltoodud tabelis loetletud organsüsteemi klasside kaupa ja spetsiifilise kõrvaltoime mõiste järgi. Sageduskategooriaid hinnati asjakohaste kliiniliste uuringute alusel.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime mõiste	Sageduskategooria*
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon [†]	väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	suurem kalduvus verejooksu tekkeks	harv
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia	aeg-ajalt
	maksa eosinofiilne infiltratsioon	väga harv
Psühhiaatrilised häired	ebatavalised unenäod, sealhulgas õudusunenäod, unetus, somnambulism, ärevus, agiteeritus, sealhulgas agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon, psühhomotoorne hüperaktiivsus (sealhulgas ärrituvus, rahutus, treemor [§])	aeg-ajalt
	tähelepanuhäired, mälu halvenemine	harv
	hallutsinatsioonid, desorientatsioon, enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus)	väga harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpesteesia, krambid	aeg-ajalt
Südame häired	südamepekslemine	harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	ninaverejooks	aeg-ajalt
	Churgi-Straussi sündroom (vt lõik 4.4)	väga harv
	kopsueosinofiilia	väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus [‡] , iiveldus [‡] , oksendamine [‡]	sage
	suukuivus, düspepsia	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine	sage
	hepatiit (sealhulgas kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve [‡]	sage
	nahaalused verevalumid, urtikaaria, kihelus	aeg-ajalt
	angioödeem	harv
	nodoosne erüteem, multiformne erüteem	väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	artralgia, müalgia, sealhulgas lihaskrambid	aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	püreeksia [‡]	sage
	asteenia/väsimus, halb enesetunne, turse	aeg-ajalt

* Sageduskategooria: määratud iga kõrvaltoime mõiste jaoks kliiniliste uuringute andmebaasis esitatud esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

[†] Seda kõrvaltoimet, mida esines kliinilistes uuringutes montelukasti saanud patsientidel väga sageli, esines ka platseeboravimit saanud patsientidel väga sageli.

[‡] Seda kõrvaltoimet, mida esines kliinilistes uuringutes montelukasti saanud patsientidel sageli, esines ka platseeboravimit saanud patsientidel sageli.

[§] Sageduskategooria: harv.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Montelukasti üleannustamise ravi käsitlevat spetsiifilist teavet ei ole. Pikaajalistes astma uuringutes manustati täiskasvanud patsientidele montelukasti kuni 200 mg päevas 22 nädala jooksul ja lühiajalistes uuringutes kuni 900 mg päevas umbes ühe nädala jooksul ilma kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete tekketa.

Ägedast üleannustamisest on teatatud ravimi müügiletuleku järgselt ning samuti montelukasti kliinilistes uuringutes. Teateid on tulnud nii täiskasvanute kui ka laste kohta annustega kuni 1000 mg (ligikaudu 61 mg/kg 42 kuu vanusel lapsel). Kliinilised ja laboratoorsed näitajad olid täiskasvanutel ja lastel ohutusprofiililt sarnased. Enamiku üleannustamise juhtude korral ei esinenud kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid kooskõlas montelukasti ohutusprofiiliga ning nendeks olid kõhuvalu, somnolentsus, janu, peavalu, oksendamine ja psühhomotoorne hüperaktiivsus.

Ei ole teada, kas montelukast on dialüüsiv peritoneaal- või hemodialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: leukotrieenireseptorite antagonistid, ATC-kood: R03DC03

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest, sealhulgas nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida leidub hingamisteedes ja mis põhjustavad reaktsioone hingamisteedes, sealhulgas bronhide ahenemist, rögaeritust, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

Montelukast on suukaudselt toimiv ühend, mis seondub suure afiinsuse ja selektiivsusega CysLT₁-retseptoritega. Kliinilistes uuringutes pärssis juba montelukasti 5 mg annus LTD₄ poolt põhjustatud bronhide ahenemist. Bronhide lõõgastumist täheldati 2 tunni jooksul pärast ravimi suukaudset manustamist. Beetaagonisti bronhe lõõgastav toime oli aditiivne montelukasti vastavale toimele. Ravi montelukastiga pärssis antigeeniga kokkupuutest tingitud varase ja hilise faasi bronhide ahenemist. Võrreldes platseeboga vähenes montelukasti toimel perifeerse vere eosinofiilide arv nii täiskasvanutel kui lastel. Eraldi uuringus vähenes montelukastravi toimel oluliselt eosinofiilide hulk hingamisteedes (mõõdetuna rögas) ja perifeerses veres ning samal ajal paranes kliiniline kontroll astma üle.

Täiskasvanute uuringutes viis montelukasti manustamine annuses 10 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes hommikuse FEV₁ (10,4% vs. 2,7% muutus algväärtusest) ja ennelõunase ekspiratoorse tippvoolu kiiruse (PEFR) (24,5 l/min vs. 3,3 l/min muutus algväärtusest) olulise paranemise ning beetaagonisti kogu kasutamise olulise vähenemiseni (-26,1% vs. -4,6% muutus algväärtusest).

Patsientide poolt kirjeldatud päeva ajal ja öösel esinevate astmanähtude skoori paranemine oli oluliselt suurem kui platseebo puhul.

Täiskasvanute uuringutes demonstreeriti montelukasti võimet suurendada inhaleeritava kortikosteroidi kliinilist toimet (% muutus algväärtusest inhaleeritava beklometasooni pluss montelukasti vs. beklometasooni puhul vastavalt FEV₁: 5,43% vs. 1,04%; beetaagonisti kasutamine: -8,70% vs. 2,64%). Inhaleeritava beklometasooniga (200 µg kaks korda päevas läbi vahemahuti) võrreldes saavutati montelukasti puhul kiirem esialgne ravivastus, kuigi 12-nädalase uuringu jooksul andis beklometasoon suurema keskmise raviefekti (% muutus algväärtusest montelukasti vs. beklometasooni puhul vastavalt FEV₁: 7,49% vs. 13,3%; beetaagonisti kasutamine: -28,28% vs. -43,89%). Kuid võrreldes beklometasooniga saavutas kõrge protsent montelukastiga ravitud patsiente sarnase kliinilise ravivastuse (nt 50% beklometasooniga ravitud patsientidest saavutas FEV₁ paranemise algväärtusest umbes 11% või enam, samal ajal kui ligikaudu 42% montelukastiga ravitud patsientidest saavutas samasuguse ravivastuse).

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel viis montelukast 5 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes hingamisfunktsiooni olulise paranemiseni (FEV₁ 8,71% vs. 4,16% muutus algväärtusest; AM PEF_R 27,9 l/min vs. 17,8 l/min muutus algväärtusest) ja „vastavalt vajadusele” beetaagonisti kasutamise vähenemiseni (-11,7% vs. +8,2% muutus algväärtusest).

12-kuulises uuringus, mis võrdles montelukasti ja inhaleeritava flutikasooni toimet astmakontrollile 6...14-aastastel kerge püsiva astmaga lastel, oli montelukast samaväärne flutikasooniga esmase tulemusnäitaja – astma hooravimi vabade päevade protsendi – suurendamisel. Keskmiselt suurenes 12-kuulise raviperioodi jooksul astma hooravimi vabade päevade protsent 61,6-lt 84,0-ni montelukasti rühmas ning 60,9-lt 86,7-ni flutikasooni rühmas. Astma hooravimi vabade päevade protsendi vähimruutude (LS) keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline (-2,8%, 95% CI -4,7; -0,9), kuid jäi eelnevalt kindlaksmääratud kliinilise samaväärsuse piiridesse.

Nii montelukasti kui flutikasooni toimel paranesid ka astmakontrolli teised muutujad, mida hinnati 12-kuulise raviperioodi jooksul:

FEV₁ suurenes 1,83 liitrist 2,09 liitrini montelukasti rühmas ja 1,85 liitrist 2,14 liitrini flutikasooni rühmas. FEV₁ vähimruutude (LS) keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli -0,02 l, 95% CI -0,06; 0,02. % eeldatava FEV₁ keskmise suurenemine algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravirühmas ja 2,7% flutikasooni ravirühmas. % eeldatava FEV₁ algväärtusest muutuse LS keskmiste erinevus oli oluline: -2,2%, 95% CI -3,6; -0,7.

Beetaagonisti kasutamise päevade protsent vähenes 38,0-lt 15,4-ni montelukasti rühmas ja 38,5-lt 12,8-ni flutikasooni rühmas. Beetaagonisti kasutamise päevade protsendi LS keskmiste rühmadevaheline erinevus oli oluline: 2,7, 95% CI 0,9; 4,5.

Astmahooga patsientide protsent (astmahoogu defineeritakse kui astma süvenemise perioodi, mis vajab suukaudset hormoonravi, plaanivälilist külastust arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või hospitaliseerimist) oli 32,2 montelukasti rühmas ja 25,6 flutikasooni rühmas; riskisuhe (95% CI) oli oluline: 1,38 (1,04; 1,84).

Uuringuperioodi jooksul süsteemset (peamiselt suukaudset) kortikosteroidravi kasutanud patsientide protsent oli 17,8% montelukasti rühmas ja 10,5% flutikasooni rühmas. LS keskmiste rühmadevaheline erinevus oli oluline: 7,3%, 95% CI 2,9; 11,7.

Füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni olulist vähenemist demonstreeriti 12-nädalases uuringus täiskasvanutel (FEV₁ maksimaalne langus 22,33% montelukasti vs. 32,40% platseebo puhul; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV₁ algväärtusest 44,22 min vs. 60,64 min). See toime püsis kogu 12-nädalase uuringuperioodi vältel. Füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni vähenemist demonstreeriti ka lühiajalises uuringus lastel (FEV₁ maksimaalne langus 18,27% vs. 26,11%; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV₁ algväärtusest 17,76 min vs. 27,98 min). Mõlemas uuringus demonstreeriti toimet üks kord päevas annustamisintervalli lõpus.

Aspiriini suhtes tundlikel astmahaigetel, kes said samaaegselt inhaleeritavaid ja/või suukaudseid kortikosteroide, viis ravi montelukastiga astmakontrolli olulise paranemiseni platseeboga võrreldes (FEV₁ 8,55% vs. -1,74% muutus algväärtusest ja kogu beetaagonisti kasutamise vähenemine -27,78% vs. 2,09% muutus algväärtusest).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga sisse võetud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{\max}) keskmiselt 3 tunniga (T_{\max}). Suu kaudu manustades on preparaadi biosaadavus keskmiselt 64%. Toit ei mõjuta suukaudset biosaadavust ja C_{\max} . Ohutust ja efektiivsust on demonstreeritud kliinilistes uuringutes, kus 10 mg õhukese polümeerikattega tablett manustati söögiaegadest sõltumatult.

Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 5 mg närimistableti C_{\max} 2 tunni jooksul. Suu kaudu manustamise korral on biosaadavus keskmiselt 73%, mis toidu mõjul väheneb 63%-ni.

Jaotumine

Montelukasti seonduvus plasmavalkudega on üle 99%. Montelukasti keskmine püsikontsentratsiooni faasi jaotusruumala on 8...11 liitrit. Radioaktiivselt märgistatud montelukastiga teostatud uuringud rottidel näitasid, et ravimi tungimine läbi hematoentsefaalbarjääri on minimaalne. 24 tundi pärast manustamist oli radioaktiivselt märgistatud materjali kontsentratsioon minimaalne ka kõikides teistes kudedes.

Biotransformatsioon

Montelukast metaboliseerub ulatuslikult. Terapeutiliste annuste kasutamise korral pärast montelukasti püsiva kontsentratsiooni saavutamist ei ole võimalik kindlaks määrata montelukasti metaboliitide kontsentratsiooni laste ja täiskasvanute plasmas.

Tsütokroom P450 2C8 on montelukasti metabolismi peamine ensüüm. Täiendavalt võivad vähesel määral kaasa aidata CYP 3A4 ja 2C9, kuigi CYP 3A4 inhibiitori itrakonasooli korral on näidatud, et see ei muutnud montelukasti farmakokineetilisi muutujaid tervetel katsealustel, kes said igapäevaselt 10 mg montelukasti. Tulemused *in vitro* uuringutest inimese maksa mikrosoomidega näitasid, et montelukasti terapeutiline plasmakontsentratsioon ei inhibeeri tsütokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ega 2D6. Metaboliitide roll montelukasti terapeutilises toimes on minimaalne.

Eritumine

Montelukasti plasmakliirens on tervetel täiskasvanutel keskmiselt 45 ml/min. Uurides suu kaudu manustatud radioaktiivselt märgistatud montelukasti eritumist 5 päeva jooksul, leiti 86% isotoobist roojas ja < 0,2% uriinis. Võttes arvesse montelukasti biosaadavust suu kaudu manustades, võib eeldada, et montelukast ja tema metaboliidid erituvad valdavalt sapiga.

Patsientide erirühmad. Eakate patsientide või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega haigete ravimisel ei ole vaja annust muuta. Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna montelukast ja tema metaboliidid erituvad sapi kaudu, ei ole neerukahjustusega patsientidel vaja annust muuta. Puuduvad andmed montelukasti farmakokineetika kohta raske maksapuudulikkusega haigetel (Childi-Pugh' skoor > 9).

Montelukasti suurte annuste kasutamisel (20 ja 60 korda suuremad täiskasvanutele soovitatavast annusest) täheldati teofüllüüni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seda toimet ei täheldatud soovitatava annuse 10 mg üks kord ööpäevas kasutamisel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse loomkatsetes täheldati ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide sisalduse vähesed biokeemilisi muutusi seerumis, mis olid mõõduva iseloomuga. Loomadel olid mürgistusnähtudeks suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, vedel väljaheide ja ionide tasakaalu häired. Need tekkisid annuste kasutamisel, mis andsid > 17 korda suurema süsteemse ekspositsiooni kui kliinilised annused. Ahvidel ilmnisid soovimatud toimed annuste puhul alates 150 mg/kg päevas (> 232 korda suurem süsteemsest ekspositsioonist kliinilise annuse kasutamisel). Loomkatsetes ei mõjutanud montelukast fertiilsust ega reproduktsioonivõimet süsteemse ekspositsiooni väärtuste korral, mis

ületasid kliinilist süsteemset ekspositsiooni rohkem kui 24 korda. Emasloomade viljakuse uuringus rottidel täheldati 200 mg/kg päevas (> 69 korda suurem kliinilisest süsteemsest ekspositsioonist) kasutamisel poegade kehakaalu vähest langust. Küülikutega läbi viidud uuringutes oli suurem mittetäieliku luustumise esinemissagedus kontroll-loomadega võrreldes, mida täheldati süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid > 24 korda suuremad kliinilise annuse manustamisel saavutatavast süsteemsest ekspositsioonist. Rottidel kõrvalekaldeid ei täheldatud. Loomadel läbib montelukast platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Hiirtel ja rottidel ei täheldatud surmajuhtumeid pärast montelukastnaatriumi ühekordset suukaudset manustamist annustes kuni 5000 mg/kg (15 000 mg/m² ja 30 000 mg/m² vastavalt hiirtel ja rottidel), mis oli maksimaalne testitud annus. See annus on 25 000 korda suurem täiskasvanutele soovitatavast ööpäevasest annusest (baseerub täiskasvanud patsiendi kehakaalul 50 kg).

Hiirtel ei olnud montelukast fototoksiline UVA, UVB või nähtava valguse spektri suhtes annuste kuni 500 mg/kg ööpäevas puhul (ligikaudu > 200-kordne annus süsteemse ekspositsiooni põhjal).

Montelukast ei olnud mutageenne *in vitro* ja *in vivo* testides ega tumorigeenne näriliste liikidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Mikrokristalne tselluloos
Hüproloos (E463)
Punane raudoksiid (E172)
Kroskarmelloosnaatrium
Kirsimaitseaine
Aspartaam (E951)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüamiid/PVC/alumiinium blisterpakendites:
Blistrid, pakendis 14 või 28 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ, A. H. Tammsaare tee 47, 11316 Tallinn, Eesti
Tel: +372 614 4200

8. MÜÜGILOA NUMBER

204598

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.06.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud: oktoobris 2014.