

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SINGULAIR 4 mg, närimistabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab montelukastnaatriumi, mis vastab 4 mg montelukastile.  
INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: aspartaami (E951) 1,2 mg tableti kohta.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Roosad ovaalsed kaksikkumera kujuga tabletid, mille ühel küljel on märged SINGULAIR ja teisel MSD 711.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi 2- kuni 5-aastastel patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust.

Alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele kerge raskusega astmaga 2...5-aastastel patsientidel, kellel ei ole hiljuti olnud astmahoogu, mis oleks nõudnud suukaudsete kortikosteroidide kasutamist ning kes ei ole võimelised kasutama inhaleeritavaid kortikosteroide (vt lõik 4.2).

Astma profülaktika alates 2 aasta vanusest, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Seda ravimit tuleb lapsele manustada täiskasvanu järelevalve all. Laste jaoks, kellel on probleeme närimistableti manustamisega, on olemas graanulid (vt SINGULAIRi 4 mg graanulite ravimi omaduste kokkuvõte). 2...5-aastastele lastele soovitatav annus on üks 4 mg närimistablett ööpäevas, manustatuna õhtul. Enne alla neelamist tuleb tabletid katki närida. Kui ravimit manustatakse koos toiduga, tuleb SINGULAIRi manustada üks tund enne või kaks tundi pärast sööki. Selles vanuserühmas ei ole annuse kohandamine vajalik. SINGULAIRi 4 mg närimistablette ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

*Üldised soovitusel.* SINGULAIRi ravitoime astma kontrolli näitajate paranemisena avaldub esimesel päeval. Patsientidele tuleb meenutada, et nad kasutaksid SINGULAIRi pidevalt, nii kaebuste puudumise kui ka sümptomite süvenemise korral.

Neerupuudulikkusega haigete või kerge kuni mõõduka 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 monoterapiana 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 astma profülaktikaks 2...5-aastastele patsientidele, kellel on valdavaks komponendiks füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksioon*

2...5-aastastel patsientidel võib püsiva astma valdavaks ilminguks olla koormusest tingitud bronhokonstriksioon, mis vajab ravi inhaleeritavate kortikosteroididega. Patsiente tuleb jälgida peale 2 kuni 4 nädalat ravi montelukastiga. Kui rahuldavat tulemust ei saavutata, tuleb kaaluda lisaravi või teist ravimeetodit.

*SINGULAIR-ravi koos teiste astmaravimitega*

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

Täiskasvanute ning 15-aastaste ja vanemate noorukite jaoks on olemas 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

6...14-aastaste laste jaoks on olemas 5 mg närimistabletid.

6 kuu kuni 5 aasta vanuste laste jaoks on olemas 4 mg graanulid.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Patsiente tuleb hoiatada, et nad ei kasutaks suukaudset montelukasti kunagi ägeda astmahoo raviks ning hoiaksid 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 või suukaudset kortikosteroidi ei tohi järsult montelukastiga asendada.

Puuduvad andmed selle kohta, et suukaudsete kortikosteroidide annust saab vähendada montelukasti samaaegse kasutamise ajal.

Harvadel juhtudel võib astmavastaseid ravimeid, sealhulgas 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 tavaliselt (kuid mitte alati) seostatud suukaudse kortikosteroidi annuse vähendamise või ärajätmisega. Leukotrieni retseptorite antagonistide võimalikku seost Churgi-Straussi sündroomi tekkega ei ole välistatud ega kindlaks tehtud. Arstid peavad tähelepanu pöörama sellele, kui patsiendil tekib eosinofiilia, naha vaskuliit, kopsufunktsiooni halvenemine, kardiaalsed komplikatsioonid ja/või

neuropaatia. Patsiente, kellel 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 4 mg närimistablett sisaldab fenüülalaniini koguses, mis vastab 0,674 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 (etüüülöstradiool/noretindroon 35/1), terfenadiin, digoksiin ja varfariin.

Manustamisel koos fenobarbitaaliga vähenes 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 fenütoin, 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 süsteemset ekspositsiooni 4,4 korda. Tavapärast ei ole montelukasti annust vaja kohandada manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega, kuid arst peab olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad sagedeneda/tugevneda.

*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 väärarengute (jäsemete defektide) tekke vahel, mida on harva kirjeldatud ülemaailmse turuletuleku järgse 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

Montelukast ei tohiks mõjutada patsiendi autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kuid väga harvadel juhtudel on kirjeldatud uimasust või pearinglust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on hinnatud püsiva astmaga patsientidel läbi viidud kliinilises uuringus järgmiselt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanul ja noorukil vanuses alates 15. eluaastast;
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 lapsel vanuses 6...14 aastat ning
- 4 mg närimistablette 851 lapsel vanuses 2...5 aastat.

Montelukasti on hinnatud vahelduva astmaga patsientidel läbi viidud kliinilises uuringus järgmiselt:

- 4 mg graanuleid ja närimistablette 1038 lapsel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat.

Kliinilistes uuringutes on montelukastiga ravitud patsientidel teatatud järgmisi ravimiga seotud kõrvaltoimeid sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) 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)	Lapsed vanuses 2...5 aastat (üks 12-nädalane uuring; n = 461) (üks 48-nädalane uuring; n = 278)
Närvisüsteemi häired	peavalu	peavalu	
Seedetrakti häired	kõhuvalu		kõhuvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			janu

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

Kokku sai 502 last vanuses 2...5 aastat ravi montelukastiga vähemalt 3 kuu jooksul, 338 last 6 kuud või kauem ning 534 patsienti 12 kuud või kauem. Nendel patsientidel ei muutunud pikaajalise ravi käigus ravimi ohutusprofiil.

#### 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 <sup>†</sup>	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 <sup>§</sup> )	aeg-ajalt
	tähelepanuhäired, mälu halvenemine	harv

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime mõiste	Sageduskategooria*
	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 (CSS) (vt lõik 4.4)	väga harv
	kopsueosinofiilia	väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus <sup>‡</sup> , iiveldus <sup>‡</sup> , oksendamine <sup>‡</sup>	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 <sup>‡</sup>	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	palavik <sup>‡</sup>	sage
	asteenia/väsimus, halb enesetunne, turse	aeg-ajalt
<p>* Sageduskategooria: määratud iga kõrvaltoime mõiste jaoks kliiniliste uuringute andmebaasis esitatud esinemissageduse järgi: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100 kuni &lt; 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni &lt; 1/100), harv (≥ 1/10 000 kuni &lt; 1/1000), väga harv (&lt; 1/10 000).</p> <p><sup>†</sup> Seda kõrvaltoimet, mida esines kliinilistes uuringutes montelukasti saanud patsientidel väga sageli, esines ka platseeboravimit saanud patsientidel väga sageli.</p> <p><sup>‡</sup> Seda kõrvaltoimet, mida esines kliinilistes uuringutes montelukasti saanud patsientidel sageli, esines ka platseeboravimit saanud patsientidel sageli.</p> <p><sup>§</sup> Sageduskategooria: harv.</p>		

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

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

Ägedast üleannustamisest on teatatud ravimi turuletulekujärgselt ning samuti montelukasti kliinilistes uuringutes. Teateid on saadud nii täiskasvanute kui laste kohta annustega kuni 1000 mg (ligikaudu 61 mg/kg 42 kuu vanusel lapsel). Kliinilised ja laboratoorsed leiud olid täiskasvanutel ja lastel kooskõlas ravimi ohutusprofiiliga. 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

Tsüsteinüülleukotrieenid ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest, sealhulgas nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (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 CysLT<sub>1</sub>-retseptoritega. Kliinilistes uuringutes pärssis juba montelukasti 5 mg annus LTD<sub>4</sub> 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 (möödetuna rögas). Täiskasvanutel ja 2...14-aastastel lastel vähenes montelukasti toimel platseeboga võrreldes perifeerse vere eosinofiilide arv ning samal ajal paranes kliiniline kontroll astma üle.

Täiskasvanute uuringutes viis montelukasti manustamine annuses 10 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes hommikuse FEV<sub>1</sub> (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 FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs. 1,04%; beetaagonisti kasutamine: -8,70% vs. 2,64%). Inhaleeritava beklometasooniga (200 mikrogrammi 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 FEV<sub>1</sub>: 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 FEV<sub>1</sub> paranemise algväärtusest ligikaudu 11% või enam, samal ajal kui ligikaudu 42% montelukastiga ravitud patsientidest saavutas samasuguse ravivastuse).

12-nädalases platseebokontrollitud uuringus 2...5-aastastel lastel paranesid 4 mg montelukasti üks kord päevas manustamisel platseeboga võrreldes astma kontrolli näitajad vaatamata samaaegsele baasravile (inhaleeritavad/nebuliseeritavad kortikosteroidid või inhaleeritav/nebuliseeritav naatriumkromoglükaat). 60% patsientidest ei saanud mingit baasravi. Võrreldes platseeboga vähenesid montelukasti toimel päeva ajal esinevad sümptomid (sealhulgas köha, vilisev hingamine, hingamisraskus ja tegevuse piiratus) ning öised sümptomid. Montelukasti toimel vähenes ka „vastavalt vajadusele”  $\beta$ -agonisti ja kortikosteroidi hoovimise kasutamine astma süvenemise tõttu platseeboga võrreldes. Montelukasti saanud patsientidel oli rohkem astmanähtudeta päevi kui platseebot saanutel. Ravitoime saabus pärast esimese annuse manustamist.

12 kuud kestnud platseebokontrollitud uuringus 2...5-aastastel kerge astma ja episoodiliste ägenemistega lastel viis montelukast 4 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes astma ägenemise episoodide aastase esinemissageduse olulise ( $p \leq 0,001$ ) vähenemiseni (vastavalt 1,60 vs. 2,34 episoodi) (astma ägenemise episoodi defineeriti kui  $\geq 3$  järjestikusel päeval päeva ajal esinevaid sümptomeid, mis vajavad  $\beta$ -agonisti või kortikosteroidide (suukaudsed või inhaleeritavad) kasutamist

või astma tõttu hospitaliseerimist). Astma ägenemise episoodide aastase esinemissageduse protsentuaalne vähenemine oli 31,9%, 95% CI 16,9; 44,1.

Vahelduva, kuid mitte püsiva astmaga 6 kuu kuni 5 aasta vanused lapsed said platseebokontrollitud uuringus ravi montelukastiga 12 kuu jooksul kas üks kord päevas manustatavate 4 mg annustena või 12-päevaste kuuridena, mida alustati vahelduvate sümptomite episoodi ilmnemisel. Astmahooga (mida defineeriti kui astmahoogu, mis vajab tervishoiuteenuste kasutamist, nt plaaniväliselt visiiti arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse; või ravi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse kortikosteroidiga) kulmineeruvate astma episoodide arvu osas ei täheldatud olulist erinevust 4 mg montelukastiga ravitud või platseebot saanud patsientide vahel.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel viis montelukast 5 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes hingamisfunktsiooni olulise paranemiseni ( $FEV_1$  8,71% vs. 4,16% muutus algväärtusest; AM PEF 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 toimet paranesid ka astmakontrolli teised muutujad, mida hinnati 12-kuulise raviperioodi jooksul:

$FEV_1$  suurenes 1,83 liitrist 2,09 liitrini montelukasti rühmas ja 1,85 liitrist 2,14 liitrini flutikasooni rühmas.  $FEV_1$  LS keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli -0,02 l, 95% CI -0,06; 0,02. % eeldatava  $FEV_1$  keskmise suurenemine algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravirühmas ja 2,7% flutikasooni ravirühmas. % eeldatava  $FEV_1$  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, plaaniväliselt 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 ( $FEV_1$  maksimaalne langus 22,33% montelukasti vs. 32,40% platseebo puhul; aeg taastumiseni 5% piiridesse  $FEV_1$  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 6...14-aastastel lastel ( $FEV_1$  maksimaalne langus 18,27% vs. 26,11%; aeg taastumiseni 5% piiridesse  $FEV_1$  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 ( $FEV_1$  8,55% vs. -1,74% muutus algväärtusest ja kogu beetaagonisti kasutamise vähenemine -27,78% vs. 2,09% muutus algväärtusest).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Imendumine.* Montelukast imendub kiiresti pärast suu kaudu manustamist. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $C_{\max}$ ) keskmiselt 3 tunniga ( $T_{\max}$ ). Suu kaudu manustades on biosaadavus keskmiselt 64%. Toit ei mõjuta suukaudset biosaadavust ja  $C_{\max}$ . Ohutust ja efektiivsust demonstreeriti kliinilistes uuringutes, kus 10 mg õhukese polümeerikattega tablette manustati söögiaegadest sõltumatult.

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

2...5-aastastel lastel saabub tühja kõhuga manustatud 4 mg närimistablettide  $C_{\max}$  2 tunni jooksul. Keskmise  $C_{\max}$  on 66% kõrgem, samal ajal kui  $C_{\min}$  on madalam kui 10 mg tablette saavatel täiskasvanutel.

*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 inhibeerinud 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 soovitava 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 ilmsid 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 puhul, 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/m<sup>2</sup> ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 või 200 tabletti;  
blistrid (üheannuselised), pakendis 49, 50 või 56 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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

341101

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09/02/2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28/02/2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014