

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Montelukast Teva, 5 mg närimistabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab montelukastnaatriumi (5,20 mg) koguses, mis vastab 5 mg montelukastile.  
INN. *Montelukastum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks närimistablett sisaldab 0,5 mg aspartaami (E951).  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Närimistablett.

5 mg närimistablett: laiguline roosat värvi, nelinurkse kujuga tablett, „93” pressitud tableti ühele küljele ja „7425” teisele küljele.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi 6- kuni 14-aastastel patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust.

Alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavale kortikosteroidile kerge raskusega astmaga 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 6- kuni 14-aastastel patsientidel, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annus 6...14-aastastele lastele on üks 5 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti. Kui seda võetakse koos toiduga, tuleb montelukast võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist. Annuse kohandamine selles vanusegrupis ei ole vajalik.

##### Üldised soovitused

Montelukasti ravitoime astmaparameetritele ilmneb ühe päeva jooksul. Patsientidele tuleks soovitada jätkata montelukasti võtmist isegi siis, kui nende astma on kontrolli all, samuti ka astma süvenemise perioodil.

*Montelukast alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astma korral*

Montelukasti ei soovitata kasutada monoteerapiana mõõduka püsiva astmaga patsientidel. Montelukasti kasutamist alternatiivse ravivalikuna väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astmaga lastel võib kaaluda ainult patsientidel, kellel ei ole hiljuti olnud tõsiseid astmahoogusid, mis nõuaksid suukaudsete kortikosteroidide kasutamist, ja kelle puhul on näidatud, et nad ei ole võimelised kasutama inhaleeritavaid kortikosteroide (vt lõik 4.1). Kerge püsiv astma on defineeritud, kui astma sümptomid esinevad sagedamini kui üks kord nädalas, kuid harvemini kui üks kord päevas, öised sümptomid sagedamini kui kaks korda kuus, kuid harvemini kui üks kord nädalas ning episoodide vahel on kopsufunktsioon normaalne. Kui seejärel ei saavutata rahuldavat kontrolli astma üle (tavaliselt ühe kuu jooksul), tuleb hinnata astmelisel astmaravil põhinevat lisa- või muu põletikuvastase ravi vajadust. Patsiente tuleb perioodiliselt hinnata astma kontrolli osas.

*Ravi montelukastiga seoses teiste astma ravimeetoditega*

Kui montelukastravi kasutatakse inhaleeritavate kortikosteroidide täiendava ravina, ei tohi inhaleeritavat kortikosteroidi järsult asendada montelukastiga (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkuse või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel. Mees- ja naissoost patsientide annused on ühesugused.

Lapsed

Montelukast Teva närimistablette ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel lastel, sest puuduvad andmed ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõik 5.1).

15-aastastele ja vanematele täiskasvanud patsientidele on saadaval 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2...5-aastastele lastele on saadaval 4 mg närimistabletid.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

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

Persisteeriva astma diagnoosi väga väikestel lastel (vanuses 6 kuud kuni 2 aastat) peaks määrama lastearst või pulmonoloog.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad kunagi ei kasutaks suukaudset montelukasti ägedate astmahoogude raviks ning et nad hoiaksid oma tavalised sobivad esmaabiravimid kergesti kättesaadavas kohas. Ägeda hoo korral tuleb kasutada lühitoimelist inhaleeritavat beetaagonisti. Patsiendid peavad pidama nõu oma arstiga niipea kui võimalik, kui nad vajavad rohkem lühitoimeliste beetaagonistide inhalatsiooni kui tavaliselt.

Montelukastiga ei tohi järsult asendada inhaleeritavaid või suukaudseid kortikosteroide.

Puuduvad andmed, mis näitaksid, et suukaudsete kortikosteroidide annust võib vähendada, kui samaaegselt manustatakse montelukasti.

Harvadel juhtudel võib astmavastast ravi, sh montelukasti saavatel patsientidel esineda süsteemne eosinofiilia, mis mõnikord avaldub vaskuliidi kliiniliste tunnustena, mis vastavad Churg-Straussi sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Neid juhtusid on mõnikord seostatud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Ehkki põhjuslik seos

leukotrieenireseptorite antagonismiga ei ole tõestatud, tuleb arstidel olla tähelepanelik eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, südamekomplikatsioonide ja/või neuropaatia esinemise suhtes oma patsientidel. Patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, tuleb üle vaadata ning hinnata nende ravirežiimi.

Montelukast sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Fenüülketonuuriaga patsiendid peavad arvestama, et iga 5 mg närimistablett sisaldab fenüülalaniini.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Montelukasti võib manustada koos teiste astma krooniliseks raviks ja profülaktikaks rutiinselt kasutatavate ravimitega. Ravimite koostoimeuuringutes ei olnud montelukastil soovitatud kliinilises annuses kliiniliselt olulisi toimeid järgmiste ravimite farmakokineetikale: teofülliin, prednisoon, prednisoloon, suukaudsed kontratseptiivid (etünnüülöstradiol/noretindroon 35/1), terfenadiin, digoksiin ja varfariin.

Montelukasti plasma kontsentratsioonikõveraalne pindala (AUC) vähenes ligikaudu 40% patsientidel, kellele manustati samaaegselt fenobarbitaali. Kuna montelukast metaboliseeritakse CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 poolt, tuleb olla ettevaatlik, eriti laste puhul, kui montelukasti manustatakse koos CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 indutseerijatega, nagu fenütoiin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski näitasid andmed kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasooni (eelravim, mis esindab primaarselt CYP 2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), et montelukast ei pärsi CYP 2C8 *in vivo*. Seetõttu ei ole oodata, et montelukast mõjutaks märkimisväärselt selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite (nt paklitakseel, rosiglitasoon ja repagliniid) metabolismi.

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on CYP 2C8 substraat ning vähem olulisel määral ka 2C9 ja 3A4 substraat. Ravimite vastastikuste koostoimete kliinilistes uuringutes montelukasti ja gemfibrosiiliga (mis on nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor) suurendas gemfibrosiil 4,4-kordselt montelukasti süsteemset ekspositsiooni. Samaaegsel manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega puudub vajadus montelukasti annuse rutiinseks kohandamiseks, kuid arst peab olema teadlik kõrvaltoimete suurenemise võimalusest.

*In vitro* andmete alusel ei teki nõrgemate CYP 2C8 inhibiitorite (nt trimetoprim) kasutamisel eeldatavasti kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid. Montelukasti manustamine koos itrakonasooliga, mis on tugev CYP 3A4 inhibiitor, põhjustas montelukasti süsteemse ekspositsiooni suurenemist ebaolulisel määral.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

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

Piiratud andmed saadaolevatest rasedate andmebaasidest ei viita põhjuslikule seosele montelukasti ja väärarendite (st jäsemete defektide) tekke vahel, millest on harva teatatud ülemaailmsete turuletulekujärgsete kogemuste põhjal.

Montelukast Teva't võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

##### Imetamine

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

Montelukast Teva't võib kasutada rinnaga toitvatel emadel ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eeldatavalt ei mõjuta montelukast patsiendi võimekust autot juhtida või masinaid käsitseda. Siiski, väga harvadel juhtudel, on kirjeldatud uimasust või peeringlust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on persisteriva astmaga patsientide kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanud 15-aastaselt ja vanemal patsiendil
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 lapsel vanuses 6...14 aastat
- 4 mg närimistablette 851 lapsel vanuses 2...5 aastat ja
- 4 mg graanuleid 175 lapsel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat.

Montelukasti on intermiteeruva astmaga patsientide kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

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

Kliinilistes uuringutes on montelukastiga ravitud patsientidel teatatud järgmistest ravimiga seotud kõrvaltoimetest sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) ning suurema esinemissagedusega kui platseeboga ravitud patsientidel:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>15-aastased ja vanemad täiskasvanud patsiendid (kaks 12-nädalast uuringut; n=795)</b>	<b>6...14-aastased lapsed (üks 8-nädalane uuring; n=201) (kaks 56-nädalast uuringut; n=615)</b>	<b>2...5-aastased lapsed (üks 12-nädalane uuring; n=461) (üks 48-nädalane uuring; n=278)</b>	<b>6 kuu kuni 2-aastased lapsed (üks 6-nädalane uuring; n=175)</b>
<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	peavalu		hüperkineesia
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>				astma
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhuvalu		kõhuvalu	kõhulahtisus
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>				ekseem, lööve
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			janu	

Pikaajalise astmaravi korral kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsientidega, täiskasvanutel kuni 2 aasta ja 6...14-aastastel lastel kuni 12 kuu jooksul, ei muutunud ohutusprofiil.

Kumulatiivselt raviti montelukastiga 502 last vanuses 2...5 aastat vähemalt 3 kuud, 338 patsienti 6 kuud või kauem ja 534 patsienti 12 kuud või kauem. Pikaajalise ravi korral ei muutunud ka nendel patsientidel ravimi ohutusprofiil.

Ohutusprofiil lastel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat ei muutunud ravi korral kuni 3 kuud.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgsel kasutamisel:

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: ülemiste hingamisteede infektsioon<sup>1</sup>

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: suurenenud kalduvus veritsemisele

#### Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia

Väga harv: maksa eosinofiilne infiltratsioon

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ebatavalised unenäod, sh hirmu-unenäod, unetus, somnambuulia, ärrituvus, ärevus, rahutus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon

Harv: treemor

Väga harv: hallutsinatsioonid, düsorienteeritus, suitsidaalne mõtlemine ja käitumine (suitsidaalsus)

#### Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: pearinglus, uimasus, paresteesia, hüpoesteesia, krambid

#### Südame häired

Harv: palpitatsioonid

#### Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: ninaverejooks

Väga harv: Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4)

#### Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus<sup>2</sup>, iiveldus<sup>2</sup>, oksendamine<sup>2</sup>

Aeg-ajalt: suukuivus, düspepsia

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT)

Väga harv: hepatiit (sh kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve<sup>2</sup>

Aeg-ajalt: verevalumid, urtikaaria, kihelus

Harv: angioödeem

Väga harv: nodoosne erüteem, multiformne erüteem

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia, müalgia, sh lihaskrambid

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: pürekia<sup>2</sup>

Aeg-ajalt: asteenia/väsimus, halb enesetunne, ödeem

<sup>1</sup> Seda kõrvaltoimet on väga sageli kirjeldatud montelukasti saanud patsientidel, kuid sellest teatati väga sageli ka kliiniliste uuringute platseeborühma patsientidel.

<sup>2</sup> Seda kõrvaltoimet on sageli kirjeldatud montelukasti saanud patsientidel, kuid sellest teatati sageli ka kliiniliste uuringute platseeborühma patsientidel.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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**

Spetsiifilist teavet montelukasti üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval. Kroonilise astma uuringutes on montelukasti manustatud täiskasvanutele annustes kuni 200 mg ööpäevas 22 nädala jooksul ning lühiajalistes uuringutes kuni 900 mg ööpäevas ligikaudu ühe nädala jooksul ilma kliiniliselt oluliste kõrvaltoimeteta.

Turuletulekujärgsel kasutamisel ja kliinilistes uuringutes on esinenud teateid ägedast üleannustamisest montelukastiga. Nende hulka kuuluvad teated täiskasvanutel ja lastel nii suurte annustega nagu 1000 mg (ligikaudu 61 mg/kg 42 kuu vanusel lapsel). Vaadeldud kliinilised ja laboratoorsed leiud olid kooskõlas ohutusprofiiliga täiskasvanutel ja lastel. Enamikes üleannustamiste teadetes ei olnud kõrvaltoimeid esinenud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid kooskõlas montelukasti ohutusprofiiliga ja nende hulka kuulusid kõhuvalu, unisus, janu, peavalu, oksendamine ja psühhomotoorne hüperaktiivsus.

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

## **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 sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida on leitud inimese hingamisteedest ning need põhjustavad hingamisteede reaktsioone, sh bronhokonstriksiooni, lima sekretsiooni, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

Montelukast on suukaudselt manustatuna aktiivne ühend, mis seondub kõrge afiinsuse ja selektiivsusega CysLT<sub>1</sub> retseptoritega. Kliinilistes uuringutes inhibeerib montelukast bronhokonstriksiooni inhaleeritud LTD<sub>4</sub>-st tingituna juba nii väikestes annustes nagu 5 mg. Pärast suu kaudu manustamist avaldus montelukasti bronhodilateeriv toime kahe tunni jooksul. Beetaagonistide poolt põhjustatud bronhodilateeriv toime lisandus montelukasti poolt põhjustatud toimele. Ravi montelukastiga inhibeeris nii varase kui hilise faasi antigeeni poolt välja kutsutud bronhokonstriksiooni. Platseeboga võrreldes vähendas montelukast perifeerse vere eosinofiilide sisaldust täiskasvanutel ja lastel. Eraldi uuringus vähendas ravi montelukastiga märkimisväärselt hingamisteedes olevate eosinofiilide hulka (määrares rögest). Täiskasvanutel ja lastel vanuses 2...14 aastat vähendas montelukast platseeboga võrreldes perifeerses veres eosinofiilide hulka, samal ajal parandades kliinilist astma kontrolli.

Uuringutes täiskasvanutel näitas montelukast 10 mg, manustatuna üks kord ööpäevas, platseeboga võrreldes märkimisväärselt hommikuse FEV<sub>1</sub> paranemist (10,4% vs 2,7% muutus algväärtusest), AM

väljahingamise tippvoolu (PEFR) paranemist (24,5 l/min vs 3,3 l/min muutus algväärtusest) ning märkimisväärselt totaalse beetaagonistide kasutamise vähenemist (-26,1% vs -4,6% muutus algväärtusest). Patsiendi poolt teatatud päevaste ja öiste astma sümptomite paranemise skoor oli märkimisväärselt parem platseebo omadest.

Uuringud täiskasvanutel näitasid montelukasti võimet suurendada inhaleeritavate kortikosteroidide kliinilist toimet (FEV<sub>1</sub> % muutus algväärtusest inhaleeritav beklometasoon + montelukast vs beklometasoon: 5,43% vs 1,04%; beetaagonisti kasutamine: -8,70% vs 2,64%). Võrreldes inhaleeritava beklometasooniga (200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas vahemahutiga) näitas montelukast kiiremat esmast vastust, kuigi 12-nädalase uuringu jooksul kindlustas beklometasoon suurema keskmise ravitoime (FEV<sub>1</sub> % muutus algväärtusest montelukast vs beklometasoon: 7,49% vs 13,3%; beetaagonisti kasutamisel: -28,28% vs -43,89%). Siiski, võrreldes beklometasooniga saavutati suurel protsendil montelukastiga ravitud patsientidest sarnased kliinilised vastused (nt 50%-l beklometasooniga ravitud patsientidest saavutati FEV<sub>1</sub> paranemine u 11% või enam üle algväärtuse, samas kui ligikaudu 42%-l montelukastiga ravitud patsientidest saadi sama vastus).

12-nädalases platseebokontrollitud uuringus lastel, vanuses 2...5 aastat, paranesid astma kontrolli parameetrid 4 mg montelukasti üks kord ööpäevas manustamisel, võrreldes platseeboga, sõltumatult samaaegselt kontrollravist (inhaleeritav/nebuliseeritav kortikosteroid või inhaleeritav/nebuliseeritav naatriumkromoglükaat).

Kuuskümmend protsenti patsientidest ei saanud muud kontrollravi. Montelukast parandas võrreldes platseeboga päevaseid sümptomeid (sh köhimist, kähisemist, hingamisraskust ja piiratud aktiivsust) ja öiseid sümptomeid. Montelukast vähendas samuti 'vajaduse korral' manustatavate beetaagonistide ja astma halvenemisel esmaabi kortikosteroidide kasutamist, võrreldes platseeboga. Patsientidel, kes said montelukasti, oli rohkem astmavabu päevi kui nendel, kes said platseebot. Ravitoime saavutati pärast esimest annust.

12-kuulises platseebokontrollitud uuringus kerge astma ja episoodiliste ägenemistega lastel, vanuses 2...5 aastat, vähendas 4 mg montelukasti manustatuna üks kord ööpäevas märkimisväärselt ( $p \leq 0,001$ ) aastast astma episoodiliste ägenemiste (EE) määra, võrreldes platseeboga (vastavalt 1,60 EE vs 2,34 EE), [EE defineeritud kui  $\geq 3$  järjestikust päeva päevaste sümptomitega, mis nõuavad beetaagonisti või kortikosteroidi (suukaudse või inhaleeritava) kasutamist või astmast põhjustatud hospitaliseerimist]. Protsentuaalne aastase EE määra vähenemine oli 31,9%, 95% CI-ga 16,9, 44,1.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel parandas 5 mg montelukasti, manustatuna üks kord ööpäevas, platseeboga võrreldes märkimisväärselt respiratoorset funktsiooni (FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; AM PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min algväärtusest) ning vähendas 'vajaduse korral' manustatavate beetaagonistide kasutamist (-11,7% vs +8,2% muutus algväärtusest).

12-kuulises uuringus, mis võrdles montelukasti ja inhaleeritava flutikasooni efektiivsust astma kontrollis 6...14-aastastel kerge püsiva astmaga lastel, ei olnud montelukast halvem flutikasoonist astma esmaabiravimite vabade päevade (RFD) protsentuaalse suurenemise osas (esmane tulemusnäitaja).

Keskmiselt 12-kuulisel raviperioodil suurenes astma RFD montelukastigrupis protsentuaalselt 61,6-lt 84,0-ni ja flutikasoonigrupis 60,9-lt 86,7-ni. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmises kasvus astma RFD-l oli statistiliselt oluline - protsentuaalselt 2,8 95% CI-ga -4,7, -0,9 - kuid eelnevalt defineeritud piirväärtuste alusel jäi kliiniliselt ebaloluliseks. Nii montelukast kui ka flutikasoon parandasid astma kontrolli sekundaarseid muutujaid hinnatava 12-kuulise raviperioodi jooksul:

- FEV<sub>1</sub> suurenes 1,83 l-lt 2,09 l-ni montelukastigrupis ja 1,85 l-lt 2,14 l-ni flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmises kasvus oli FEV<sub>1</sub>-l -0,02 l, 95% CI-ga -0,06, 0,02. Keskmine suurenemine %-des prognoositava FEV<sub>1</sub> algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravigrupis ja 2,7% flutikasooni ravigrupis. Erinevus LS keskmiste algväärtuse muutumise vahel %-des prognoositava FEV<sub>1</sub> osas oli märkimisväärne: 2,2%, 95% CI-ga -3,6, -0,7.
- Beetaagonistide kasutamisega päevade protsent kahanes 38,0-lt 15,4-ni montelukastigrupis ja 38,5-lt 12,8-ni flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS keskmistes beetaagonistide kasutamisega päevade protsendis oli märkimisväärne: 2,7, 95% CI-ga 0,9, 4,5.

- Astmahoogudega patsientide protsent (astmahoog defineeriti kui astma raskenemise periood, mis nõudis suukaudsete steroidide kasutamist, erakorralist pöördumist arsti kabinetti, erakorralise meditsiini osakonna külastust või hospitaliseerimist) oli 32,2 montelukastigrupis ja 25,6 flutikasoonigrupis; võimaluste suhe (95% CI-ga) oli märkimisväärne: võrdne 1,38-ga (1,04, 1,84).
- Uuringuperioodil süsteemseid (peamiselt suukaudseid) kortikosteroide kasutavate patsientide protsent oli 17,8% montelukastigrupis ja 10,5% flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmistes oli märkimisväärne: 7,3%, 95% CI-ga 2,9, 11,7.

12-nädalases uuringus täiskasvanutel näidati märkimisväärset füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni (EIB) vähenemist (maksimaalne FEV<sub>1</sub> langus 22,33% montelukastiga vs 32,40% platseeboga; aeg FEV<sub>1</sub> taastumiseks 5% piirides algväärtusest oli 44,22 min vs 60,64 min). See toime säilis 12-nädalase uuringuperioodi jooksul. EIB vähenemist näidati ka lühiajalises uuringus 6...14-aastastel lastel (maksimaalne FEV<sub>1</sub> langus 18,27% montelukasti vs 26,11% platseebo korral; aeg FEV<sub>1</sub> taastumiseks 5% piirides algväärtusest oli 17,76 min vs 27,98 min). Mõlemas uuringus näidati toimet manustamisintervalli üks kord ööpäevas lõpus.

Aspiriin-tundlikel astmaatilistel patsientidel, kes said samaaegselt inhaleeritavaid ja/või suukaudseid kortikosteroide, viis ravi montelukastiga, võrreldes platseeboga, märkimisväärse astma kontrolli paranemiseni (FEV<sub>1</sub> muutus algväärtusest 8,55% vs -1,74% ja totaalse beetaagonistide kasutamise langus -27,78% vs 2,09% algväärtusest).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

*Imendumine:* Pärast suukaudset manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon (C<sub>max</sub>) kolme tunniga (T<sub>max</sub>) pärast manustamist. Keskmine bioaadavus suukaudsel manustamisel on 64%. Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist bioaadavust ega C<sub>max</sub>-i. Ohutust ja efektiivsust demonstreeriti kliinilistest uuringutes, kus 10 mg õhukese polümeerikattega tablette manustati sõltumata söömise ajast.

Täiskasvanutel saavutatakse tühja kõhuga manustatud 5 mg närimistablettidega C<sub>max</sub> kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine bioaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni tavalise toiduga võttes.

Pärast 4 mg närimistableti manustamist 2...5-aastastele tühja kõhuga lastele saavutatakse C<sub>max</sub> kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine C<sub>max</sub> on 66% kõrgem, samas kui keskmine C<sub>min</sub> on madalam kui täiskasvanutel, kes said 10 mg tableti.

*Jaotumine:* Montelukast seondub enam kui 99% ulatuses plasmavalkudega. Montelukasti püsikontsentratsiooni jaotusruumala on keskmiselt 8...11 liitrit. Radioaktiivse märgisega montelukasti katsed rottidel näitavad minimaalset hematoentsefaalbarjääri läbivust. Lisaks oli radioaktiivse märgisega materjali kontsentratsioon 24 tundi pärast manustamist kõikides teistes kudedes minimaalne.

*Biotransformatsioon:* Montelukast metaboliseerub ulatuslikult. Raviannustega uuringutes ei ole montelukasti metaboliitide plasmakontsentratsioonid püsikontsentratsiooni tingimustes määratavad ei täiskasvanutel ega lastel.

*In vitro* uuringud, milles kasutati inimese maksa mikroosome, viitasid sellele, et tsütokroomid P450 3A4, 2A6 ja 2C9 osalevad montelukasti metabolismis. Põhinedes edasistele inimese maksa mikroosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele ei inhibeerii montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokroome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 või 2D6. Metaboliitide panus montelukasti ravitoimesse on minimaalne.



*Eritumine:* Montelukasti keskmine plasmakliirens tervetel täiskasvanutel on 45 ml/min. Radioaktiivse märgisega montelukasti suukaudse manustamise järgselt leiti 86% radioaktiivsusest 5 päeva väljahaidete kogumis ning < 0,2% leiti uriinist. Seostades selle montelukasti hinnangulise suukaudse biosaadavusega, näitab see, et montelukast ja selle metaboliidid erituvad peaaegu ainult sapiga.

*Erinevused patsientidel:* Annuse kohandamine eakatel või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vajalik. Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna montelukast ja selle metaboliidid erituvad sapiga, ei peeta annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidel vajalikuks. Puuduvad andmed montelukasti farmakokineetika kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor > 9).

Suure montelukasti annuse puhul (20...60-kordne soovitatav annus täiskasvanutel) märgati teofüllini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seda toimet ei nähtud soovitatud annuse 10 mg üks kord ööpäevas puhul.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse uuringutes loomadel märgati väikseid seerumi biokeemilisi muutusi ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide osas, mis olid olemuselt mööduvad. Toksilisuse nähud loomadel olid: suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, kõhulahtisus ja ionide tasakaaluhäired. Need esinesid annuste juures, mis kindlustasid > 17-kordse süsteemse ekspositsiooni, mida nähti kliiniliste annuste korral. Ahvidel ilmnesid kõrvaltoimed alates annustest 150 mg/kg/ööpäevas (> 232-kordne võrreldes kliiniliste annustega nähtud süsteemse ekspositsiooniga). Loomkatsetes ei mõjutanud montelukast fertiilsust ega reproduktiivsust süsteemse ekspositsiooni juures, mis ületab kliinilise süsteemse ekspositsiooni rohkem kui 24-kordselt. Kergelt kehakaalu vähenemist järeltulijatel märgati emaste rottide fertiilsuse uuringus, kes said 200 mg/kg/ööpäevas (> 69-kordne kliiniline süsteemne ekspositsioon). Katsed küülikutel näitasid suurenenud mittetäieliku luustumise esinemissagedust, samaaegsete kontroll-loomadega võrreldes süsteemse ekspositsiooni juures, mis ületas > 24-kordselt süsteemse ekspositsiooni kliiniliste annuste korral. Rottidel mingeid arenguhälbeid ei nähtud. On näidatud, et montelukast läbib platsentaarbarjääri ning eritub loomade piima.

Ühekordse suukaudse montelukastnaatriumi kuni 5000 mg/kg annuse manustamise järel ei esinenud hiirtel ega rottidel, kellele manustati testimiseks maksimaalset annust, ühtki surmajuhtumit (vastavalt 15 000 mg/m<sup>2</sup> hiirtel ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> rottidel). See annus on võrdne 25 000-kordse soovitatud annusega täiskasvanul (põhinedes täiskasvanud patsiendi kaalul 50 kg).

Leiti, et montelukast ei ole fototoksiline hiirtel UVA, UVB ja nähtava valguse spektris annuste kuni 500 mg/kg/ööpäevas juures (ligikaudu > 200-kordne süsteemne ekspositsioon).

*In vitro* ja *in vivo* uuringutes näriliste liikidel ei olnud montelukast mutageenne ega tumorigeenne.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)

Naatriumlaurüülsulfaat

Hüdrosüpropüültselluloos

Punane raudoksiid (E172)

Kirsimaitseaine PHS-143671:

maltodekstriinid (mais) ja modifitseeritud tärklis E1450 (vahamais)

Aspartaam (E951)

Naatriumtärklisglükolaat (mais) Tüüp A  
Magneesiumstearaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium – alumiinium blistrid:

Pakendis 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 närimistabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Teva Pharma B.V.  
Computerweg 10  
3542 DR Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

580508

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Raviametis kinnitatud juunis 2014