

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Montelukast Teva, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10,40 mg montelukastnaatriumi, mis vastab 10 mg montelukastile.

INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 122,2 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Beeži värvi ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, ühele küljele on pressitud "93" ja teisele küljele "7426".

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi patsientidel alates 15 aasta vanusest, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust.

Astmaga patsientidel võib montelukastravi vähendada ka sesoonse allergilise riniidi sümptomeid.

Astma profülaktika alates 15-aasta vanusest, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annus täiskasvanud astmaatikutele vanuses 15 aastat ja vanemad või astma ja samaaegse sesoonse allergilise riniidi korral on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas õhtuti.

##### Üldised soovitusused

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

Montelukasti ei tohi kasutada samaaegselt teiste ravimitega, mis sisaldavad toimeainena montelukasti.

##### Ravi montelukastiga seoses teiste astma ravimeetoditega

Montelukasti võib lisada patsiendi olemasolevale raviskeemile.

### *Inhaleeritavad kortikosteroidid*

Montelukastravi võib kasutada täiendava ravina patsientidel, kellel teised ravimid, nt inhaleeritavad kortikosteroidid pluss 'vajaduse korral' manustatavad lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust. Kui montelukasti kasutatakse täiendava ravimina lisaks inhaleeritavatele kortikosteroididele, ei tohi järsku inhaleeritavatelt kortikosteroididelt montelukastile üle minna (vt lõik 4.4).

### Patsientide erirühmad

Eakatel, 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 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ei ole soovitatav kasutada alla 15-aastastel lastel, sest ohutuse ja efektiivsuse andmeid ei ole piisavalt (vt lõik 5.1).

6...14-aastastele lastele on saadaval 5 mg närimistabletid.

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

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 inhalatsioone kui tavaliselt.

Montelukastiga ei tohi järsult asendada inhaleeritavaid ega 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.

Ravi montelukastiga ei muuda aspiriin-tundlike patsientide vajadust hoiduda aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite võtmisest.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

#### 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 (etüüülöstradiool/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 rosiglitasoni (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, rosiglitason 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 persisteeriva astmaga patsientide kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanud 15-aastaselt ja vanemal astmaatilisel.
- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 400 täiskasvanud 15-aastaselt ja vanemal astmaatilisel, kellel on sesoonne allergiline riniit.
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 astmaga 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 intermiteeriva 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 ( $> 1/100$  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 ravi 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 olulistest 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 hüperakiivsus.

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: leukotrieenireseptorite antagonistid  
ATC-kood: R03DC03

Tsüsteinüülleukotrieenid (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (CysLT) retseptoritega. CysLT tüüp I (CysLT<sub>1</sub>) retseptor asub inimese hingamisteedes (sh silelihasrakkudes ja hingamisteede makrofaagides) ja teistes põletikurakkudes (sh eosinofiilides ja teatud müeloidrea tüvirakkudes). CysLT seostatakse astma ja allergilise riniidi patofüsioloogiaga. Astma korral kuuluvad leukotrieenide poolt vahendatud reaktsioonide hulka bronhokonstriksioon, lima sekretsioon, veresoonte läbilaskvus ja eosinofiilide kogunemine. Allergilise riniidi puhul vabanevad CysLT-d nina limaskestalt allergeeniga kokkupuute järgselt nii varast kui ka hilist tüüpi reaktsiooni korral ning nendega seostatakse allergilise riniidi sümptomeid. CysLT-de ninna manustamisel suureneb nina õhuteede resistentsus ja tekivad obstruktsiooni sümptomid.

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 2 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 eosinofiilide hulka hingamisteedes (määrates rögest) ja perifeerses veres, samas 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

märkimisväärset totaalse beetaagonistide kasutamise vähenemist (-26,1% vs -4,6% muutus algväärtusest). Patsiendi poolt teatatud päevaste ja öiste astma sümptomite paranemise skoor oli märkimisväärselt parem platseebost.

Uuringud täiskasvanutel näitasid montelukasti võimet suurendada inhaleeritavate kortikosteroidide kliinilist toimet ( $FEV_1$  % muutus algväärtusest inhaleeritav beklometasoon pluss 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 ( $FEV_1$  % 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  $FEV_1$  paranemine u 11% või enam üle algväärtuse, samas kui ligikaudu 42%-l montelukastiga ravitud patsientidest saadi sama vastus).

Montelukastravi hindamiseks sümptomaatilise sesoonse allergilise riniidi korral täiskasvanud astmaatikutel vanuses 15 aastat ja enam, kellel oli samaaegselt sesoonne allergiline riniit, viidi läbi kliiniline uuring. Selles uuringus näitasid montelukast 10 mg tabletid, manustatuna üks kord ööpäevas, statistiliselt olulist paranemist Igapäevaste Riniidi Sümptomite skooris, võrreldes platseeboga. Igapäevaste Riniidi Sümptomite skoor on keskmine Päevaste Ninasümptomite skoor (keskmine ninakinnisus, rinorröa, aevastamine, ninasügelus) ja Öiste Sümptomite skoor (keskmine ninakinnisus ärkamise järgselt, raskused uinumisel ja öised ärkamised). Üldised allergilise riniidi hinnangud patsientide ja arstide poolt olid märkimisväärselt paranenud, võrreldes platseeboga. Efektiivsuse hindamine astma korral ei olnud selle uuringu peamiseks eesmärgiks.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel parandas 5 mg montelukasti, manustatuna üks kord ööpäevas, platseeboga võrreldes märkimisväärselt respiratoorset funktsiooni ( $FEV_1$  8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; AM PEF<sub>R</sub> 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-nädalases uuringus täiskasvanutel näidati märkimisväärselt füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni (EIB) vähenemist (maksimaalne  $FEV_1$  langus 22,33% montelukasti vs 32,40% platseebo korral; aeg  $FEV_1$  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  $FEV_1$  langus 18,27% montelukasti vs 26,11% platseebo korral; aeg  $FEV_1$  taastumiseks 5% piirides algväärtusest oli 17,76 min vs 27,98 min). Mõlemas uuringus näidati toimet manustamisintervalli üks kord ööpäevas lõpus.

Aspiiriin-tundlikel astmaatikutel, kes said samaaegselt inhaleeritavaid ja/või suukaudseid kortikosteroide, viis ravi montelukastiga, võrreldes platseeboga, märkimisväärse astma kontrolli paranemiseni ( $FEV_1$  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 ( $C_{max}$ ) kolme tunniga ( $T_{max}$ ) pärast manustamist. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel on 64%. Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist biosaadavust ega  $C_{max}$ -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  $C_{max}$  kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni tavalise toiduga võttes.

*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 mikrosoome, viitasid sellele, et tsütokroomid P450 3A4, 2A6 ja 2C9 osalevad montelukasti metabolismis. Põhinedes edasistele inimese maksa mikrosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele, ei inhibeeri 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 väljaheidete 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 teofüllüüni 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 ilmsid 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 kontrollloomadega 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**

#### *Tableti sisu*

Naatriumlaaurüülsulfaat

Laktoosmonohüdraat

Hüdroksüpropüülselluloos

Preželatiniseeritud tärklis (mais)

Naatriumtärklisglükolaat (mais) Tüüp A

Magneesiumstearaat

#### *Tableti kate*

*Opadry* 20A23676 kollane, mis sisaldab

Hüdroksüpropüülselluloos

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium – alumiinium blistrid:

Montelukast Teva 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on saadaval pakendi suurustes 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 tabletti.

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**

580408

**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**

**Ravimiametis kinnitatud juunis 2014**