

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monkasta, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg montelukasti (montelukastnaatriumina).  
INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 81,94 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Õhukese polümeerikattega tabletid on aprikoosivärvi, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid.

### 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

##### *Üldised soovitused*

Monkasta ravitoime astma kliinilisele pildile ilmneb ühe päeva jooksul.

Monkasta't võib võtta koos toiduga või ilma.

Patsientidele tuleks soovitada jätkata Monkasta võtmist isegi siis, kui nende astma on kontrolli all, samuti ka astma süvenemise perioodil.

Monkasta't ei tohi kasutada samaaegselt teiste sama toimeainet, montelukasti, sisaldavate ravimitega.

Eakatel, neerupuudulikkusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Annused on samad nii mees- kui naissoost patsientidele.

### **Ravi Monkasta'ga seoses teiste astma ravimeetoditega**

Monkasta't võib lisada patsiendil hetkel olevale astmaravile.

*Ravi beetaagonistidega:* Monkasta't võib lisada sellise patsiendi raviskeemile, kes saab ravi lühitoimelise beetaagonistiga “vastavalt vajadusele”, kuid mis ei anna adekvaatset ravivastust. Kui kliiniline vastus on ilmne (tavaliselt pärast esimese annuse manustamist), võib patsiendil olla võimalik vähendada “vastavalt vajadusele” kasutatava lühitoimelise beetaagonisti annust.

*Inhaleeritavad kortikosteroidid:* Monkasta't võib kasutada täiendava ravina patsientidel, kelle astmaravi teiste preparaatidega, nagu näiteks inhaleeritavate kortikosteroididega, ei ole adekvaatselt kontrollitud. Inhaleeritavaid kortikosteroide ei tohi järsku asendada Monkasta'ga (vt lõik 4.4).

#### ***Teised saadaolevad tugevused/ravimvormid:***

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

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

### **Manustamisviis**

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

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

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

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. Kui patsiendid vajavad rohkem lühitoimeliste beetaagonistide inhalatsioone kui tavaliselt, peavad nad pidama nõu oma arstiga niipea kui võimalik.

Inhaleeritavaid või suukaudseid kortikosteroide ei tohi Monkasta'ga asendada.

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-Strauss'i sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Need juhud on enamasti, kuid mitte alati olnud seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Võimalust, et leukotrieni retseptori antagonistid võivad olla seotud Churg-Strauss'i sündroomi ilmnemisega ei saa välistada ega kindlaks teha. Arstid peavad olema valvsad eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite süvenemise, kardiaalsete komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes patsientidel. Patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, tuleb ravirežiim üle vaadata.

Patsiendid, kellel on aspiriin-tundlik astma ja kes võtavad montelukasti peavad jätkuvalt vältima aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite võtmist.

### **Erihoiatused abiainetete kohta**

Monkasta sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasidefitsiiti või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni, ei tohi seda ravimit võtta.

#### 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 (etüüülöstradiol/noretindroon 35/1), terfenadiin, digoksiin ja varfariin.

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

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski andmed kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasoni (referentssubstraat, mis esindab primaarselt CYP 2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), näitasid, 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 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. Tavapäraselt ei ole montelukasti annust vaja kohandada manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega, kuid arst peab olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad sageda/tugevned.

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

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Loomkatsed ei viita kahjulike toimete esinemisele rasedusele või embrüo/loote arengule.

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

Monkasta'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.

Monkasta't võib kasutada rinnaga toitvatel emadel ainult juhul, kui seda peetakse selgelt mõõdapääsmatuks.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Montelukastravi käigus tekkida võivad kõrvaltoimed klassifitseeritakse esinemissageduse alusel

alljärgnevatessse rühmadesse:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )

aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ )

harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ )

väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanud 15-aastaselt ja vanemal astmaatikul
- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 400 täiskasvanud sesoonse allergilise riniidiga astmahaigel vanuses alates 15. eluaastast.
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 astmaga lapsel vanuses 6...14 aastat.

Järgnevatest ravimiga seotud kõrvaltoimetest on kliinilistes uuringutes teatatud sageli patsientidel, keda raviti montelukastiga ning sagedamini, kui platseeboga ravitud patsientidel:

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Täiskasvanud patsiendid ja noorukid vanuses 15-aastat ja vanemad</b> (kaks 12-nädalast uuringut; n=795)	<b>6...14-aastased lapsed</b> (üks 8-nädalane uuring; n=201) (kaks 56-nädalast uuringut; n=615)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peavalu
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	

Pikaajalise ravi korral kliinilistes uuringutes piiratud arvul patsientidel – täiskasvanutel kuni 2 aasta ja 6...14-aastastel lastel kuni 6 kuu jooksul - ravimi ohutusprofiil ei muutunud.

### **Turuletulekujärgne kogemus**

Järgmises tabelis on organsüsteemi klassi ja kõrvaltoime termini järgi loetletud ravimi turuletulekujärgsel perioodil teatatud kõrvaltoimed. Esinemissageduse kategooriate hindamine põhines vastavatel kliiniliste uuringute andmetel.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissageduse kategooria</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	ülemiste hingamisteede nakkus†
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	suurenenud eelsoodumus verejooksu tekkeks
Immunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia
	Väga harv	maksa eosinofiilne infiltratsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	ebaharilikud unenäod, sh hirmunenäod, unetus, somnambulism, ärrituvus, ärevus, rahutus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon
	Harv	treemor
	Väga harv	hallutsinatsioonid, desorientatsioon, enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus)
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpesteesia, 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†, iiveldus†, oksendamine‡
	Aeg-ajalt	suukuivus, düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	Sage	seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine
	Väga harv	hepatiit (kaasa arvatud kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja maksakahjustuse segavorm)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve‡
	Aeg-ajalt	verevalumite teke, nõgestõbi, pruuritus
	Harv	angioödeem
	Väga harv	nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Lihaskahjustused ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesvalu, lihaskrambid, lihaskrambid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	püreeksia‡
	Aeg-ajalt	asteenia/väsimus, halb enesetunne, tursed

†See esinenud kõrvaltoime, millest anti montelukasti saavatel patsientidel teada väga sageli, esines väga sageli ka kliinilistes uuringutes platseebot saanud patsientidel.

‡See esinenud kõrvaltoime, millest anti montelukasti saavatel patsientidel teada sageli, esines sageli ka kliinilistes uuringutes platseebot saanud patsientidel.

#### 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

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 üleannustamise 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: Teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained. Leukotrieeni retseptorite antagonistid.

ATC-kood: R03DC03

### Toimemehhanism

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) on tugevatoimelised põletikku soodustavad eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest sh neumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (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 toimeaine, mis seondub kõrge afiinsuse ja selektiivsusega CysLT<sub>1</sub> retseptoritega.

### Farmakodünaamilised toimed

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. Ühes iseseisvas uuringus vähendas ravi montelukastiga märkimisväärselt eosinofiilide arvu hingamisteedes (mõõdetuna rögest) ja perifeerses valgeveres.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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-nädalasel 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).

Teostati kliiniline uuring hindamaks montelukasti toimet sesoonse allergilise riniidi sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud üle 15-aastastel astmahaigetel patsientidel, kellel kaasvalt põhidiagnoosile esines ka sesoonne allergiline riniit. Selles uuringus manustati montelukasti 10-mg tablette 1 kord ööpäevas ning sellel rühmal leiti platseebot saanute rühmaga võrreldes statistiliselt oluline DRS-skoori (*Daily Rhinitis Symptoms-score*; Riniidi Ööpäevaste Sümptomite skoor) paranemine. *Daily Rhinitis Symptoms-score* on ninaga seotud päevase sümptomaatika (keskmise ninaturse, ninavoolus, aevastamine, nina sügelus) skoori ja öiste sümptomaatika (keskmise ninaturse ärkamisel, uinumisraskused, öised ärkamised) skoori keskmine. Üldine hinnang allergilise riniidi raskusele näitas nii patsientide kui arstide hinnagul märkimisväärselt paremust võrreldes platseeboga. Astma seisundi muutumine ei olnud selle uuringu peamiste lõpp-punktide hulgas.

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.

Aspiriinile tundlike astmaatiliste patsientide, 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).

### Lapsed

12-nädalases platseebokontrollitud uuringus lastel vanuses 2...5 aastat paranesid astma kontrolli parameetrid 4 mg montelukasti üks kord ööpäevas manustamisel, võrreldes platseeboga, sõltumatult samaaegsest 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 esmaabi kortikosteroidide kasutamist astma halvenemisel 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 PEF 27,9 l/min vs 17,8 l/min muutus algväärtusest) ning vähendas vastavalt vajadusele 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. 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 protsentuaalselt -2,8 95% CI-ga -4,7, -0,9. 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. Keskmise 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 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 oli beetaagonistide kasutamisega päevade protsendis 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 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 7,3%, 95% CI-ga 2,9, 11,7.

Platseebokontrollitud uuringus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli vahelduv astma kuid ei esinenud püsivat astmat, manustati ravimit, kas 12-kuulise perioodi jooksul 4 mg montelukasti üks kord ööpäevas või 12-päevaste seeriatena peale vahelduva astmahoo algust. Puudusid märkimisväärsed erinevused patsientide vahel keda raviti monteleukast 4 mg või platseeboga astmahooa (mida defineeriti kui astmahooa, mis vajab tervishoiuteenuste kasutamist, näiteks plaaniväliselt visiiti arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse; või ravi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse kortikosteroidiga) kulmineeruvate astma episoodide arvu osas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) kolme tunniga ( $T_{max}$ ) pärast manustamist. Keskmine bioaadavus suukaudsel manustamisel on 64%. Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist bioaadavust ega  $C_{max}$ . 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 bioaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni koosmanustamisel standardse toiduga.

Pärast 4 mg närimistableti manustamist 2...5-aastastele tühja kõhuga lastele saavutatakse  $C_{max}$  kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine  $C_{max}$  on 66% on kõrgem, samas kui keskmine  $C_{min}$  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 mikrosoome, viitasid sellele, et tsütokroomid P450 3A4, 2A6 ja 2C9 osalevad montelukasti metabolismis. Põhinedes edasistele inimese maksa mikrosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele ei inhibeerinud montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokroome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 või 2D6. Metaboliitide panus montelukasti ravitoimesse on minimaalne.

### Eritumine

Montelukasti keskmine plasma kliirens 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 bioaadavusega, näitab see, et montelukast ja selle metaboliidid erituvad peaaegu ainult sapiga.

### *Iseärasused patsientidel*

Annuse kohandamine eakatele või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidele ei ole vajalik. Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna montelukast ja selle metaboliidid erituvad sapiga, ei peeta annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidele 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

Toksikoloogilistes 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 ilmnasid 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 rinnapiima.

Ühekordse suukaudse montelukastnaatriumi kuni 5000 mg/kg annuse manustamise järgselt ei esinenud hiirtel ega rottidel, kellele manustati testimiseks maksimaalset annust, ühtki surmajuhtumit (vastavalt 15000 mg/m<sup>2</sup> ja 30000 mg/m<sup>2</sup> hiirtel ja rottidel). See annus on võrdne 25000-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:

Laktoosmonohüdraat  
Pulbristatud tselluloos  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Talk  
Propüleenglükool  
Raudoksiid, punane (E172)  
Raudoksiid, kollane (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

OPA/Al/PVC//Al blister, pakendi suurused 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 või 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

600008

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014