

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Montelukast Accord 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10,4 mg montelukastnaatriumi, mis vastab 10 mg montelukastile.

INN. *Montelukastum*

Abiained: üks tablett sisaldab 130,95 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

7,9 x 7,9 mm beeži värvi kaksikkumerad ümardatud ruudu kujuga õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on pressitud „M10” ja teine külg on sile.

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 sesoonse allergilise riniidi sümptomeid.

Astma profülaktika, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis:

Suukaudne.

Annustamine:

Täiskasvanutele ning 15-aastastele ja vanematele astmaga või astma ja kaasuva sesoonse allergilise riniidiga patsientidele on annus üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti.

Montelukastnaatriumi ei tohi kasutada koos teiste ravimitega, mis sisaldavad sama toimeainet, montelukasti.

Üldised soovitused:

Montelukast Accord'i ravitoime astma kontrolli parameetritele ilmneb ühe ööpäeva jooksul. Montelukast Accord'i võib võtta koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleks soovitada jätkata Montelukast Accord'i

võtmist isegi siis, kui nende astma on kontrolli all, samuti ka astma ägenemise korral. Montelukast Accord'i ei tohi kasutada samaaegselt teiste sama toimeainet (montelukasti) sisaldavate ravimitega.

Eakatel, neerupuudulikkusega või kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Annus on sama nii meessoost kui naissoost patsientidele.

Ravi Montelukast Accord'iga seoses teiste astma ravimeetoditega.

Montelukast Accord 10 mg võib lisada patsiendi olemasolevale raviskeemile.

Inhaleeritavad kortikosteroidid:

Montelukast Accord-ravi kasutatakse adjuvantravina patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ja lühitoimelised beetaagonistid ei taga piisavat kliinilist ravitulemust. Inhaleeritavat kortikosteroidi ei tohi järsult asendada Montelukast Accord'iga (vt lõik 4.4).

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on noorukitele alates 15 aasta vanusest ja täiskasvanutele.

Teised saadavalolevad ravimvormid/tugevused:

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

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsiente tuleb nõustada, et nad kunagi ei kasutaks suukaudset montelukasti ägedate astmahoogude raviks ning et nad hoiaksid oma tavalised sobivad esmaabi ravimid kergesti kättesaadavas kohas. Ägeda hoo korral tuleb kasutada lühitoimelist inhaleeritavat beeta-agonisti. Patsiendid peavad pidama nõu oma arstiga niipea kui võimalik, kui nad vajavad sagedamini lühitoimeliste beetaagonistide inhalatsioone 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 on iseloomulik Churgi-Straussi sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Need juhud on enamasti, kuid mitte alati, olnud seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Võimalust, et leukotrieeni retseptori antagonistid võivad olla seotud Churgi-Straussi sündroomi ilmnemisega, ei saa välistada ega kindlaks teha. Arstid peavad olema valvsad eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, südame komplikatsioonide ja/või neuropaatia esinemise suhtes oma patsientidel. Patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, tuleb üle vaadata ning hinnata nende raviskeemid.

Aspiriinile tundlikud patsiendid peavad ka montelukast-ravi jooksul endiselt hoiduma aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisest.

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Montelukasti võib manustada koos teiste astma pikaajaliseks raviks ja profülaktikaks rutiinselt kasutatavate ravimitega. Ravimite koostoimete uuringutes ei olnud montelukastil soovitatud kliinilises annuses kliiniliselt olulisi toimeid järgmiste ravimite farmakokineetikale: teofülliin, prednisoon, prednisoloon, suukaudsed kontratseptiivid (etünnüülöstradiool/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 koostoimete uuringutest, 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 ja vähem olulisel määral ka 2C9 ja 3A4 substraat. Ravimite koostoime kliinilises uuringus montelukasti ja gemfibrosiiliga (nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor) suurendas gemfibrosiil montelukasti süsteemset ekspositsiooni 4,4 korda. Manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega ei ole montelukasti annuse kohandamine tavaliselt vajalik, kuid arst peab olema teadlik kõrvaltoimete esinemissageduse suurenemise võimalusest.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kasutamine raseduse ajal

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 Accord'i võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

Kasutamine imetamise ajal

On teadmata, kas montelukast eritub inimese rinnapiima. Uuringud rottidel on näidanud, et montelukast eritub piima (vt lõik 5.3).

Montelukast Accord'i võib kasutada rinnaga toitvatel emadel ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Montelukast ei tohiks mõjutada patsiendiautojuhtimise või masinate käsitsemise võimet. Siiski, väga harvadel juhtudel, on kirjeldatud uimasust või peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Esinemissageduste määramisel on lähtutud järgmisest konventsioonist: 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 (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000-l vähemalt 15-aastaselt ja vanemal astmaga patsiendil.
- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 400-l vähemalt 15-aastaselt ja vanemal astma ja sesoonse allergilise riniidiga patsiendil.
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750-l astmaga lapsel vanuses 6...14 aastat.

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

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

Kliinilistes uuringutes ravimi pikaajalisel kasutamisel piiratud arvu patsientidega, täiskasvanutel kuni 2 aasta ja 6...14-aastastel lastel ja noorukitel kuni 12 kuu jooksul, ei muutunud ohutusprofiil.

Turuletulekujärgsel perioodil teatatud kõrvaltoimed on allolevas tabelis loetletud organsüsteemi klassi ja konkreetse kõrvaltoime termini järgi. Hinnangulised esinemissageduste kategooriad põhinevad asjakohastel kliinilistel uuringutel.

Organsüsteemi klass	Esinenud kõrvaltoime nimetus	Esinemissageduse kategooria*
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon [†]	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Suurem soodumus veritsemisele	Harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia	Aeg-ajalt
	Maksa eosinofiilne infiltratsioon	Väga harva
Psühhiaatrilised häired	Ebatavalised unenäod, sh õudusunenäod, unetus, uneskõndimine, ärrituvus, ärevus, rahutus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon, psühhomotoorne hüperaktiivsus (sh ärrituvus, rahutus, treemor [§])	Aeg-ajalt
	Tähelepanuhäired, mälu halvenemine	Harv

	Hallutsinatsioonid, orientatsioonikadu, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus)	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpoesteesia, krambihood	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioon	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis	Aeg-ajalt
	Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4)	Väga harv
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus [‡] , iiveldus [‡] , oksendamine [‡]	Sage
	Suukuivus, düspepsia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	Transaminaaside (ALAT, ASAT) suurem sisaldus seerumis	Sage
	Hepatiit (sh sh kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve [‡]	Sage
	Verevalumid, urtikaaria, sügelus	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Harv
	Sõlmeline erüteem, multiformne erüteem	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia, sh lihaskrambid	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekia [‡]	Sage
	Asteenia/väsimus, haiglane enesetunne, ödeem	Aeg-ajalt
* Esinemissageduse kategooria: määratletud iga esinenud kõrvaltoime termini kohta kliiniliste uuringute andmebaasis teatatud esinemissageduse alusel: väga sagedane ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10\,000$). [†] See kõrvaltoime, mida esines montelukasti saavatel patsientidel väga sageli, esines kliinilistes uuringutes väga sageli ka platseebot saanud patsientidel. [‡] See kõrvaltoime, mida esines montelukasti saavatel patsientidel sageli, esines kliinilistes uuringutes sageli ka platseebot saanud patsientidel. [§] Sageduse kategooria: Harv		

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 riikliku teavitamissüsteemi kaudu (www.ravimiamet.ee).

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Spetsiifilist teavet montelukasti üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval. Pikaajalistes 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 annustega kuni 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.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, leukotrieenireseptorite antagonistid.

ATC-kood: RO3DCO3

Tsüsteinüülleukotrieenid (LTC₄, LTD₄, LTE₄) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest, sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (CysLT) retseptoritega. CysLT 1 tüübi retseptoreid (CysLT₁) leidub inimese hingamisteedes (sh hingamisteede silelihasrakud ja makrofaagid) ja teistes proinflammatoorsetes rakkudes (sh eosinofiilid ja teatud müeloidsed tüvirakud). CysLT-sid on seostatud astma ja allergilise riniidi patofüsioloogiaga. Leukotrieen-vahendatud toime hõlmab astma puhul bronhide ahenemist, rögaeritust, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist. Allergilise riniidi puhul vabanevad CysLT-d nina limaskestast pärast kokkupuudet allergeeniga nii varase kui hilise faasi reaktsiooni ajal ning neid on seostatud allergilise riniidi sümptomite tekkega. On näidatud, et CysLT intranasaalne ekspositsioon suurendab ninas hingamisteede resistentsust ja ninakinnisuse sümptomeid.

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

Täiskasvanute uuringutes viis montelukasti manustamine annuses 10 mg üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes hommikuse FEV₁ (10,4% vs 2,7% muutus algväärtusest), ennelõunase ekspiratoorse tippvoolu kiiruse (PEFR) (24,5 l/min vs 3,3 l/min muutus algväärtusest) olulise paranemise ning beeta-agonisti kogu kasutamise olulise vähenemiseni (-26,1% vs -4,6% muutus algväärtusest). Patsientide poolt kirjeldatud päeval 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_1 : 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_1 : 7,49% vs 13,3%; beeta-agonisti 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_1 paranemise algväärtusest ligikaudu 11% või enam, samal ajal kui ligikaudu 42% montelukastiga ravitud patsientidest saavutas samasuguse ravivastuse).

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 päevane riniidi sümptomite skooris, võrreldes platseeboga. Päevane riniidi sümptomite skoor on keskmine päeva ajal esinevate nasaalsete sümptomite skoor (ninakinnisus, rinorröa, aevastamine, ninasügelus) ja öösel esinevate sümptomite skoor (ninakinnisus ärkamisel, raskendatud uinumine ja öised ärkamised). Allergilisele riniidile antud üldhinnang patsientide ja arstide poolt oli märkimisväärselt paranenud, võrreldes platseeboga. Efektiivsuse hindamine astma korral ei olnud selle uuringu peamiseks eesmärgiks.

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; hommikune PEFR 27,9 l/min vs 17,8 l/min muutus algväärtusest) ja „vastavalt vajadusele” beetaagonisti kasutamise vähenemiseni (-11,7% vs +8,2% muutus algväärtusest).

Füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriktiooni 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 bronhokonstriktiooni 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 ööpäevas 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

Pärast suukaudset manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti keskmine maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) 3 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 saabub tühja kõhuga manustatud 5 mg närimistableti C_{max} 2 tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni toiduga võttes.

Jaotumine

Montelukast seondub enam kui 99% ulatuses plasmavalkudega. Montelukasti püsikontsentratsiooni jaotusruumala on keskmiselt 8...11 liitrit. Radioaktiivse märgisega montelukasti katsed rottidel näitavad hematoentsefaalbarjääri minimaalset läbimist. 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.

Tsütokroom P450 2C8 on peamine ensüüm montelukasti metabolismis. Vähest mõju võivad lisaks avaldada ka CYP 3A4 ja 2C9, ehkki itrakonasool (CYP 3A4 inhibiitor) ei muutnud montelukasti farmakokineetilisi muutujaid tervetel uuritavatel, kes said 10 mg montelukastit ööpäevas. Põhinedes 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. Uurides suukaudselt manustatud radioaktiivse märgisega montelukasti eritumist 5 päeva jooksul, leiti 86% radioaktiivsusest roojas ning < 0,2% leiti uriinist. Seostades selle montelukasti hinnangulise suukaudse biosaadavusega, näitab see, et montelukast ja selle metaboliidid erituvad valdavalt 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).

Montelukasti suurte annuste puhul (20...60-kordne täiskasvanute soovitatavast annusest) täheldati teofüllüüni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seda toimet ei täheldatud soovitatud annuse 10 mg üks kord ööpäevas puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadel täheldati seerumis väheseid biokeemilisi muutusi ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide osas, mis olid olemuselt mööduvad. Toksilisuse nähud loomadel olid: suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, kõhulahtisus ja ionide tasakaalu häired. Need esinesid annuste juures, mis andsid > 17-kordse süsteemse ekspositsiooni, kui kliiniliste annuste korral. Ahvidel ilmnesid kõrvaltoimed alates annustest 150 mg/kg/ööpäevas (> 232-kordne süsteemne ekspositsioon võrreldes kliiniliste annuste kasutamisel). Loomkatsetes ei mõjutanud montelukast fertiilsust ega reproduktiivsust süsteemse ekspositsiooni juures, mis ületab kliinilise süsteemse ekspositsiooni rohkem kui 24-kordselt. Emasloomade viljakuse uuringus rottidel täheldati annuse 200 mg/kg ööpäevas (> 69 korda suurem kliinilisest süsteemsest ekspositsioonist) kasutamisel poegade kehakaalu vähest langust. Küülikutega läbiviidud uuringud näitasid suuremat mittetäieliku luustumise esinemissagedust võrreldes kontroll-loomadega, mida täheldati süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid > 24-kordselt suuremad kliinilise annuse manustamisel saavutatavast süsteemsest ekspositsioonist. Rottidel mingeid arenguhälbeid ei täheldatud. 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 maksimaalset testitud annust, ühtki surmajuhtumit (vastavalt 15 000 mg/m²

hiirtel ja 30 000 mg/m² rottidel). See annus on 25 000-korda suurem täiskasvanutele soovitatavast ööpäevasest annusest (põhinedes täiskasvanud patsiendi kehakaalul 50 kg).

Leiti, et montelukast ei ole fototoksiline hiirtel UVA, UVB ja nähtava valguse spektri suhtes annuste juures kuni 500 mg/kg/ööpäevas (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

Mikrokristalliline tselluloos

Väheasendatud hüdroksüpropüütselluloos (LH-11) (E 463)

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüdroksüpropüütselluloos (LF) (E 463)

Hüpromelloos 6CPS (A)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Montelukast Accord 10 mg tabletid on pakendatud OPA-alumiinium-PVC/alumiinium blistritesse.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 või 200 tabletti blistris.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Accord Healthcare Limited
Sage House
319, Pinner Road
North Harrow
Middlesex HA1 4 HF
Ühendkuningriik

8. MÜÜGILOA NUMBER

771512

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud oktoobris 2014.