

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Montelukast Accord, 4 mg närimistabletid

2...5-aastastele lastele

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab montelukastnaatriumi koguses, mis vastab 4 mg montelukastile.

INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks tablett sisaldab 1,2 mg aspartaami (E951).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Närimistablett

Laigulised roosat värvi ovaalsed kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „M4“ ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

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

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

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Seda ravimpreparaati manustatakse lapsele täiskasvanu järelevalve all.

Soovitav annus 2...5-aastastele lastele on üks 4 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti. Kui tablett võetakse seoses toiduga, tuleb montelukasti võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Selles vanuserühmas ei ole vajalik annust kohandada.

#### Üldised soovitused:

Montelukast Accord'i ravitoime astmaparameetritele ilmneb ühe päeva jooksul. Patsientidele tuleks soovitada jätkata Montelukast Accord'i võtmist isegi siis, kui nende astma on kontrolli all, samuti ka astma süvenemise perioodidel.

Neerupuudulikkusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Annus on sama nii meessoost kui naissoost patsientidele.

Montelukast Accord kui alternatiivne ravivõimalus väikeses annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele kerge püsiva astma puhul:

Montelukasti ei soovitata kasutada monoterapiana mõõduka püsiva astmaga patsientidel. Montelukasti kasutamist alternatiivse ravivalikuna väikeses annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele kerge püsiva astmaga lastel võib kaaluda ainult patsientidel, kellel ei ole hiljuti esinenud tõsisemaid astmahooge, mille tõttu pidi kasutama suukaudseid kortikosteroide ja kelle puhul on tõestatud, 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 astmahoogude vahel on kopsufunktsioon normaalne. Kui seejärel ei saavutata rahuldavat kontrolli astma üle (tavaliselt ühe kuu jooksul), tuleb hinnata astmelisel astmaravil põhinevat täiendava või muu põletikuvastase ravi vajadust. Patsiente tuleb perioodiliselt hinnata astma kontrolli osas.

Montelukast Accord astma profülaktikaks 2...5-aastastele lastele, kellel on valdavaks komponendiks füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksioon:

2...5-aastastel patsientidel võib püsiva astma valdavaks ilminguks olla koormusest tingitud bronhokonstriksioon, mis vajab ravi inhaleeritavate kortikosteroididega. Patsientide allumist ravile tuleb hinnata peale 2- kuni 4-nädalast ravi montelukastiga. Kui rahuldavat tulemust ei saavutata, tuleb kaaluda täiendavat ravi või teist ravimeetodit.

Ravi Montelukast Accord'iga seoses teiste astmaravimitega:

Kui Montelukast Accord ravi kasutatakse inhaleeritavate kortikosteroidide adjuvantravina, ei tohi inhaleeritavate kortikosteroididelt järsult Montelukast Accord'ile üle minna (vt lõik 4.4).

Täiskasvanutele ja 15-aastastele ja vanematele noorukitele on saadaval 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Lapsed

Ärge andke Montelukast 4 mg närimistablette alla 2-aastastele lastele. 4 mg närimistablettide ohutust ja efektiivsust alla 2-aastastele lastele ei ole kindlaks tehtud.

15-aastastele noorukitele ja täiskasvanutele on saadaval 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

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

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

Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletti tuleb enne alla neelamist närida.

### **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 hoiaksid oma tavalised sobivad esmaabiravimid käepärast. Ägeda astmahoo korral tuleb kasutada lühitoimelist inhaleeritavat  $\beta$ -agonisti. Patsiendid peavad pidama nõu oma arstiga niipea kui võimalik, kui nad vajavad sagedamini lühitoimeliste  $\beta$ -agonistide 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 iseloomulikud Churgi-Straussi sündroomile ja mida sageli ravitakse süsteemsete kortikosteroididega. Need juhud on mõnikord olnud seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Kuigi põhjuslikku seost leukotrieeni retseptori antagonistidega ei ole kindlaks tehtud, peavad arstid olema valvsad 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 aspiriinitundliku astmaga patsientide vajadust vältida aspiriini ja teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Montelukast Accord sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Fenüülketonuuriaga patsiendid peavad arvestama, et üks 4 mg närimistablett sisaldab fenüülalaniini koguses, mis vastab 0,674 mg fenüülalaniinile annuse kohta.

Montelukast Accord'i kasutanud täiskasvanutel, noorukitel ja lastel on teatatud neuropsühhiaatrilistest kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Patsiendid ja arstid peavad olema valvsad neuropsühhiaatriliste kõrvaltoimete suhtes. Patsiente ja/või hooldajaid tuleb juhendada, et nad teataksid selliste muutuste tekkimisest arstile. Selliste kõrvaltoimete tekkimisel peab ravimit määrav arst hoolikalt hindama Montelukast Accord'ga ravi jätkamise riske ja kasu.

#### **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 kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) vähenes ligikaudu 40% patsientidel, kellele manustati samaaegselt fenobarbitaali. Kuna montelukast metaboliseeritakse CYP3A4, 2C8 ja 2C9 poolt, tuleb olla ettevaatlik, eriti laste puhul, kui montelukasti manustatakse koos CYP3A4, 2C8 ja 2C9 indutseerijatega, nagu fenütoin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP2C8 inhibiitor. Siiski näitasid andmed kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasoni (eelravim, mis esindab primaarselt CYP2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), et montelukast ei pärsi CYP2C8 *in vivo*. Seetõttu ei ole oodata, et montelukast mõjutaks märkimisväärselt selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite (nt paklitaksel, rosiglitason ja repagliniid) metabolismi.

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on CYP 2C8 substraat ja vähem olulisel määral ka 2C9 ja 3A4 substraat. Montelukasti ja gemfibrosiili (nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor) kliinilises ravimite koostoimeuuringus suurendas gemfibrosiil montelukasti süsteemset ekspositsiooni 4,4 korda. Montelukasti koosmanustamisel gemfibrosiiliga või teiste tugevate CYP2C8 inhibiitoritega ei ole montelukasti annuse rutiinne kohandamine vajalik, kuid arst peab olema teadlik kõrvaltoimete suurenemise võimalusest.

Tuginedes *in vitro* andmetele ei ole kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid vähem tugevamate CYP2C8 inhibiitoritega (nt trimetoprim) oodata. Montelukasti koosmanustamine itrakonasooliga, mis on tugev CYP 3A4 inhibiitor, ei põhjastanud märkimisväärselt montelukasti süsteemse ekspositsiooni suurenemist.

#### **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 Accord'i 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 või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Montelukast Accord'i võib kasutada imetamise ajal ainult siis, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Montelukast ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski on üksikjuhtudel teatatud uimasusest või peeringlusest.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Montelukasti on kliinilistes uuringutes püsiva astmaga patsientidel hinnatud järgnevalt:

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

Montelukasti on kliinilistes uuringutes vahelduva astmaga patsientidel hinnatud järgnevalt:

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

Kliinilistes uuringutes on montelukastiga ravitud astmaga 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>Täiskasvanud ja 15-aastased ning vanemad noorukid (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>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	peavalu	
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhuvalu		kõhuvalu
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			janu

Pikaajalise ravi korral kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsientidega, täiskasvanutel kuni 2 aasta jooksul 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.

#### Kõrvaltoimete tabel

Turuletulekujärgsel kasutamisel esinenud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja konkreetse kõrvaltoime termini kaupa allpool esitatud tabelis. Hinnangulised esinemissageduste kategooriad põhinevad asjakohastel kliinilistel uuringutel.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete termin	Esinemissageduse kategooria*
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon †	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	suurenenud kalduvus veritsusele	Harv
	trombotsütopeenia	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia	Aeg-ajalt
	hepaatiline eosinofiilne infiltratsioon	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	ebanormaalsed unenäod, sh õudusunenäod, unetus, somnambuulia, ärevus, agiteeritus sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon, psühhomotoorne hüperaktiivsus (sh ärrituvus, rahutus, treemor §)	Aeg-ajalt
	tähelepanu häired, mäluhäired, tikk	Harv
	hallutsinatsioonid, desorientatsioon, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus), kogelemine (düsfeemia)	Väga harv
Närvisüsteemi häired	pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpoesteesia, krambid	Aeg-ajalt
Südame häired	palpitatsioonid	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	ninaverejooks	Aeg-ajalt
	Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4)	Väga harv
	kopsueosinofiilia	Väga harv
Seedetrakti häired	kõhulahtisus ‡, iiveldus ‡, oksendamine ‡	Sage
	suukuivus, düspepsia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) suurenenud aktiivsus	Sage
	hepatiit (sh kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	lööve ‡	Sage
	verevalumite teke, nõgestõbi, kihelus	Aeg-ajalt
	angioödeem	Harv
	nodoosne erüteem, multiformne erüteem	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	liigesevalu, lihaskrambid	Aeg-ajalt
Neeru- ja kuseteede häired	Uriinipidamatus lastel	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	palavik ‡	Sage
	asteenia/väsimus, halb enesetunne, tursed	Aeg-ajalt

\* Esinemissageduse kategooria: kliiniliste uuringute andmebaasis esitatud esinemissageduse teatamise alusel iga kõrvaltoime kohta: 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

† Kliinilistes uuringutes teatati väga sageli antud kõrvaltoimest patsientidel, kes said montelukasti, samuti teatati antud kõrvaltoimest väga sageli patsientidel, kes said platseebot.

‡ Kliinilistes uuringutes teatati sageli antud kõrvaltoimest patsientidel, kes said montelukasti, samuti teatati antud kõrvaltoimest sageli patsientidel, kes said platseebot.

§Esinemissageduse kategooria: harv.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Astma pikajalise ravi 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.

#### Üleannustamise sümptomid

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid kooskõlas montelukasti ohutusprofiiliga ja nende hulka kuulusid kõhuvalu, unisus, janu, peavalu, oksendamine ja psühhomotoorne hüperakiivsus.

#### Üleannustamise ravi

Montelukasti üleannustamise ravi käsitlevat spetsiifilist informatsiooni ei ole saadaval. Ei ole teada, kas montelukast on dialüüsitav peritoneaal- või hemodialüüsil.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: leukotrieenireseptorite antagonistid, ATC-kood: R03DC03

#### Toimemehhanism

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 tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida leidub inimese hingamisteedes ja mis põhjustavad reaktsioone hingamisteedes, sh bronhide ahenemist, rögaeritust, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

#### Farmakodünaamilised toimed

Montelukast on suukaudselt toimiv ühend, mis seondub suure afiinsuse ja selektiivsusega CysLT<sub>1</sub> retseptoritega. Kliinilistes uuringutes pärssis juba montelukasti 5 mg annus LTD<sub>4</sub> poolt põhjustatud bronhide ahenemist. Bronhide lõõgastumist täheldati 2 tunni jooksul pärast ravimi suukaudset manustamist. B-agonisti 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 täiskasvanul kui lastel. Eraldi uuringus vähenes montelukast-ravi toimel oluliselt eosinofiilide hulk hingamisteedes (määratuna rögas). Täiskasvanutel ja 2...14-aastastel lastel vähenes montelukasti toimel platseeboga võrreldes perifeerse vere eosinofiilide arv ning samal ajal paranes kliiniline kontroll astma üle.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Täiskasvanute uuringutes viis montelukasti manustamine annuses 10 mg üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes hommikuse FEV<sub>1</sub> (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 β-agonisti kogu kasutamise olulise vähenemiseni (-26,1% vs -4,6% muutus

algväärtusest). Patsientide poolt kirjeldatud päevasel ajal ja öösel esinevate astmanähtude skoori paranemine oli oluliselt suurem kui platseebo puhul.

Täiskasvanute uuringutes demonstreeriti montelukasti võimet suurendada inhaleeritava kortikosteroidi kliinilist toimet (% muutus algväärtusest inhaleeritava beklometasooni pluss montelukasti vs beklometasooni puhul vastavalt FEV<sub>1</sub>: 5,43% vs 1,04%; β-agonisti kasutamine: -8,70% vs 2,64%). Inhaleeritava beklometasooniga (200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas läbi vahemahuti) võrreldes saavutati montelukasti puhul kiirem esialgne ravivastus, kuigi 12-nädalase uuringu jooksul andis beklometasoon suurema keskmise raviefekti (% muutus algväärtusest montelukasti vs beklometasooni puhul vastavalt FEV<sub>1</sub>: 7,49% vs 13,3%; β-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<sub>1</sub> paranemise algväärtusest ligikaudu 11% või enam, samal ajal kui ligikaudu 42% montelukastiga ravitud patsientidest saavutas samasuguse ravivastuse).

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

12 kuud kestnud platseebokontrollitud uuringus 2...5-aastastel kerge astma ja episoodiliste ägenemistega lastel viis montelukast 4 mg üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes astma ägenemise episoodide aastase esinemissageduse olulise ( $p \leq 0,001$ ) vähenemiseni (vastavalt 1,60 vs 2,34 episoodi) [astma ägenemise episoodi defineeriti kui  $\geq 3$  järjestikusel päeval päevasel ajal esinevaid sümptomeid, mis vajavad β-agonisti või kortikosteroidide (suukaudsed või inhaleeritavad) kasutamist või astma tõttu hospitaliseerimist]. Astma ägenemise episoodide aastase esinemissageduse protsentuaalne vähenemine oli 31,9%, 95% CI 16,9; 44,1.

12 kuud kestnud platseebokontrollitud uuringus 6 kuu kuni 5-aasta vanustele vahelduva astmaga, kuid mitte püsiva astmaga lastele manustati montelukast-ravi kas 4 mg üks kord ööpäevas või 12-päevaste ravikuuridena, alustades igat ravikuuri peale vahelduva astma episoodi sümptomite ilmnenemist. Ei täheldatud olulist erinevust patsientide vahel, keda raviti 4 mg montelukasti või platseeboga astmahooga lõppevate astma episoodide esinemise sageduse osas, mida defineeritakse kui astma episoodi, mis nõuab tervishoiu ressursside kasutamist, nagu erakorralist visiiti arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse või ravi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse kortikosteroidiga.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel viis montelukast 5 mg üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes hingamisfunktsiooni olulise paranemiseni (FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; AM PEF<sub>R</sub> 27,9 l/min vs 17,8 l/min muutus algväärtusest) ja „vastavalt vajadusele” β-agonisti kasutamise vähenemiseni (-11,7% vs +8,2% muutus algväärtusest).

12-kuulises uuringus, mis võrdles montelukasti ja inhaleeritava flutikasooni toimet astmakontrollile 6...14-aastastel kerge püsiva astmaga lastel, oli montelukast samaväärne flutikasooniga esmase tulemusnäitaja – astma hooravimi vabade päevade protsendi – suurendamisel. Keskmiselt suurenes 12-kuulise raviperioodi jooksul astma hooravimi vabade päevade protsent 61,6-lt 84,0-ni montelukasti rühmas ning 60,9-lt 86,7-ni flutikasooni rühmas. Astma hooravimi vabade päevade protsendi vähimruutude (LS) keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline (-2,8%, 95% CI -4,7; -0,9), kuid jäi eelnevalt kindlaksmääratud kliinilise samaväärsuse piiridesse. Nii montelukasti kui flutikasooni toimetel paranesid ka astmakontrolli teisesed muutujad, mida hinnati 12-kuulise raviperioodi jooksul:

- FEV<sub>1</sub> suurenes 1,83 liitrist 2,09 liitrini montelukasti rühmas ja 1,85 liitrist 2,14 liitrini flutikasooni rühmas. FEV<sub>1</sub> vähimruutude (LS) keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli -0,02 l, 95% CI -0,06; 0,02. % eeldatava FEV<sub>1</sub> keskmise suurenemine algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravirühmas ja 2,7% flutikasooni ravirühmas. % eeldatava FEV<sub>1</sub> algväärtusest muutuse LS keskmiste erinevus oli oluline : -2,2%, 95% CI -3,6; -0,7.
- B-agonisti kasutamise päevade protsent vähenes 38,0-lt 15,4-ni montelukasti rühmas ja 38,5-lt 12,8-ni flutikasooni rühmas. B-agonisti kasutamise päevade protsendi LS keskmiste rühmadevaheline erinevus oli oluline: 2,7, 95% CI 0,9; 4,5.
- Astmahooga patsientide protsent (astmahoogu defineeritakse kui astma süvenemise perioodi, mis vajab suukaudset hormoonravi, plaanivälisest küldest arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või hospitaliseerimist) oli 32,2 montelukasti rühmas ja 25,6 flutikasooni rühmas; riskisuhe (95% CI) oli oluline: 1,38 (1,04; 1,84).
- Uuringuperioodi jooksul süsteemset (peamiselt suukaudset) kortikosteroidravi kasutanud patsientide protsent oli 17,8% montelukasti rühmas ja 10,5% flutikasooni rühmas. LS keskmiste rühmadevaheline erinevus oli oluline: 7,3%, 95% CI 2,9; 11,7.

Füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni olulist vähenemist demonstreeriti 12-nädalases uuringus täiskasvanutel (FEV<sub>1</sub> maksimaalne langus 22,33% montelukasti vs 32,40% platseebo puhul; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV<sub>1</sub> algväärtusest 44,22 min vs 60,64 min). See toime püsis kogu 12-nädalase uuringuperioodi vältel. Füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni vähenemist demonstreeriti ka lühiajalises uuringus 6...14-aastastel lastel (FEV<sub>1</sub> maksimaalne langus 18,27% vs 26,11%; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 8,55% vs -1,74% muutus algväärtusest ja kogu β-agonisti 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 plasmakontsentratsioon (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.



Tsütokroom P450 2C8 on peamine ensüüm montelukasti metabolismis. Lisaks CYP 3A4 ja 2C9 võivad panustada vähemal määral, kuigi itrakonasool, CYP 3A4 inhibiitor, ei muutnud montelukasti farmakokineetilisi parameetreid tervetel uuritavatel, kes said 10 mg montelukasti ööpäevas. Põhinedes inimese maksa mikroosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele ei inhibeeri montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokrome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 või 2D6. Metaboliitide panus montelukasti ravitoimesse on minimaalne.

### Eritumine

Montelukasti plasmakliirens tervetel täiskasvanutel on keskmiselt 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.

### Patsientide erirühmad

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 soovitatav annus täiskasvanutel) märgati teofüllini plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seda toimet ei täheldatud soovitatud annuse 10 mg üks kord ööpäevas puhul.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksilisuse loomkatsetes täheldati ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide sisalduse väheseid biokeemilisi muutusi seerumis, mis olid mõõduva iseloomuga. Loomadel esinenud mürgistusnähtudeks oli suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, vedel väljaheide ja ionide tasakaalu häired. Need tekkisid annuste kasutamisel, mis andsid > 17 korda suurema süsteemse ekspositsiooni kui kliinilised annused. Ahvidel ilmsid soovimatud toimed annuste puhul alates 150 mg/kg ööpäevas (> 232 korda suurem kui süsteemne ekspositsioon kliinilise annuse kasutamisel). Loomkatsetes ei mõjutanud montelukast fertiilsust ega reproduktsioonivõimet süsteemse ekspositsiooni väärtuste puhul, mis ületasid kliinilist süsteemset ekspositsiooni rohkem kui 24 korda. Täheldati väikest langust poegade kehakaalus viljakuse uuringus emaste rottidega 200 mg/kg ööpäevas (> 69 korda suurem kliinilisest süsteemsest ekspositsioonist). Kүүлikutega läbi viidud uuringutes täheldati mittetäieliku luustumise esinemissageduse suurenemist, võrreldes samaaegsete kontrollloomadega süsteemse ekspositsiooni korral, mis oli > 24 korda suurem kliinilisest süsteemsest ekspositsioonist kliinilise annuse korral. Kõrvalekaldeid ei täheldatud rottidel. On tõestatud, et montelukast läbib platsentaarbarjääri ning eritub emasloomade piima.

Ei esinenud surmajuhtumeid pärast ühekordset suukaudset montelukastnaatriumi manustamist annustes kuni 5000 mg/kg hiirtele ja rottidele (15000 mg/m<sup>2</sup> ja 30000 mg/m<sup>2</sup> hiirtele ja rottidel vastavalt), mis oli maksimaalne testitud annus. See annus on 25000 korda suurem ööpäevasest soovitatavast annusest täiskasvanutele (baseerub täiskasvanud patsiendi kehakaalul 50 kg).

Hiirtele ei olnud montelukast fototoksiline UVA, UVB või nähtava valguse spektri suhtes annuste kuni 500 mg/kg ööpäevas puhul (ligikaudu > 200-kordne annus süsteemse ekspositsiooni põhjal).

Montelukast ei olnud mutageenne *in vitro* ja *in vivo* testides ega tumorigeenne näriliste liikidel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)

Mikrokristalliline tselluloos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Kirsi lõhna- ja maitseaine  
Punane raudoksiid (E172)  
Aspartaam (E951)  
Magneesiumstearaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Pakendatud OPA-alumiinium-PVC/alumiinium blistrisse.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 ja 200 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

744311

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.06.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.02.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2020