

## 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*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine

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, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised  $\beta$ -agonistid 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

##### Annustamine

Astmaga või astma ja kaasuva sesoonse allergilise riniidiga täiskasvanutele ning 15-aastastele ja vanematele noorukitele on soovitatav annus üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti.

##### Üldised soovitusel:

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  $\beta$ -agonistid ei taga piisavat kliinilist ravitulemust. Inhaleeritavat kortikosteroidi ei tohi järsult asendada Montelukast Accord'iga (vt lõik 4.4).

#### *Lapsed*

Montelukast Accord 10 mg ei tohi anda alla 15-aastastele lastele. Montelukast Accord'i ohutus ja efektiivsus alla 15-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

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

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

#### Manustamisviis

Suukaudne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes 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  $\beta$ -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 iseloomulik Churgi-Straussi sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Need juhud on mõnikord olnud seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Kuigi põhjuslikku seost leukotrieeni retseptori antagonistiga ei ole tuvastatud, peavad arstid 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 raviskeeme.

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

See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati.

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

Montelukast Accord 10 mg 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 10 mg'ga ravi jätkamise riske ja kasu.

#### **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 (etünnülöstradiol/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 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 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**

Rasedus

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

Piiratud andmed saadaolevatest rasedate andmebaasidest ei viita põhjuslikule seosele Montelukast Accord'i ja väärandite (st jäsemete defektid) 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

On teadmata, kas montelukast või selle metaboliidid erituvad 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 mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski, on kirjeldatud uimasust või pearinglust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000-l astmaga täiskasvanul ja noorukil vanuses 15 aastat ja vanemad.
- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 400-l astma ja sesoonse allergilise riniidiga täiskasvanul ja noorukil vanuses 15 aastat ja vanemad.
- 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 platseeboga ravitud patsientidel:

Organsüsteemi klass	Täiskasvanud patsiendid ja 15-aastased ning vanemad noorukid (kaks 12-nädalast uuringut; n=795)	6...14-aastased lapsed (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 kuni 12 kuu jooksul, ei muutunud ohutusprofiil.

#### Kõrvaltoimete tabel

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 <sup>†</sup>	Väga sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Suurem soodumus veritsemisele	Harv
	Trombotsütopeenia	Väga harv
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia	Aeg-ajalt
	Maksa eosinofiilne infiltratsioon	Väga harv
Psühhiaatrilised häired	Ebatavalised unenäod, sh õudusunenäod, unetus, uneskõndimine, ärevus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon, psühhomotoorne hüperaktiivsus (sh ärrituvus, rahutus, treemor <sup>§</sup> )	Aeg-ajalt
	Tähelepanuhäired, mälu halvenemine, tikk	Harv

	Hallutsinatsioonid, orientatsioonikadu, suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus), kogelemine (düsfeemia)	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpoesteesia, krambihood	Aeg-ajalt
Südame häired	Palpitatsioonid	Harv
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Epistaksis	Aeg-ajalt
	Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4), kopsueosinofiilia	Väga harv
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus <sup>‡</sup> , iiveldus <sup>‡</sup> , oksendamine <sup>‡</sup>	Sage
	Suukuivus, düspepsia	Aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired	Seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse tõus	Sage
	Hepatiit (sh kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)	Väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve <sup>‡</sup>	Sage
	Verevalumid, urtikaaria, sügelus	Aeg-ajalt
	Angioödeem	Harv
	Sõlmeline erüteem, multiformne erüteem	Väga harv
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Artralgia, müalgia, sh lihaskrambid	Aeg-ajalt
Neeru- ja kuseteede häired	Enurees lastel	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürekia <sup>‡</sup>	Sage
	Asteenia/väsimus, haiglane enesetunne, ödeem	Aeg-ajalt
<p>* Esinemissageduse kategoria: määratletud iga esinenud kõrvaltoime termini kohta kliiniliste uuringute andmebaasis teatatud esinemissageduse alusel: väga sage (<math>\geq 1/10</math>), sage (<math>\geq 1/100</math> kuni <math>&lt; 1/10</math>), aeg-ajalt (<math>\geq 1/1000</math> kuni <math>&lt; 1/100</math>), harv (<math>\geq 1/10\ 000</math> kuni <math>&lt; 1/1000</math>), väga harv (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> See kõrvaltoime, mida esines montelukasti saavatel patsientidel väga sageli, esines kliinilistes uuringutes väga sageli ka platseebot saanud patsientidel.</p> <p><sup>‡</sup> See kõrvaltoime, mida esines montelukasti saavatel patsientidel sageli, esines kliinilistes uuringutes sageli ka platseebot saanud patsientidel.</p> <p><sup>§</sup> Sageduse kategoria: Harv</p>		

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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

Pikaajalistes astma uuringutes on montelukasti manustatud täiskasvanud patsientidele 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.

#### Üleannustamise sümptomid

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

#### Üleannustamise ravi

Puuduvad konkreetsete andmed montelukasti üleannustamise ravi kohta. Ei ole teada, kas montelukast on dialüüsiv peritoneaal- või hemodialüüsil.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: leukotrieenireseptorite antagonistid.  
ATC-kood: R03DC03

#### Toimemehhanism

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest, sh neumrakkudest ja eosinofiilidest. Need tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (CysLT) retseptoritega. CysLT 1 tüübi retseptoreid (CysLT<sub>1</sub>) 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.

#### 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. β-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 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.

#### 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).

Montelukastravi hindamiseks sümptomaatilise sesoonse allergilise riniidi korral täiskasvanud ja noorukitest 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 päevase 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 ööpäevas platseeboga võrreldes hingamisfunktsiooni olulise paranemiseni (FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; hommikune 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).

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 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>) 3 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 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 montelukasti ööpäevas. Põhinedes inimese maksa mikroosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele ei inhibeerinud montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokrome 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.

#### 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 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 möödudvad. 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 kontrollloomadega, 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/m<sup>2</sup> hiirtel ja 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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 ega 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 hüdroksüpropüültselluloos (LH-11) (E 463)

Kroskarmelloosnaatrium

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate:

Hüdroksüpropüültselluloos (LF) (E 463)

Hüpromelloos 6CPS (A)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

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 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**

771512

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.01.2012  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.01.2018

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Juuni 2020