

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Montelukast Teva, 4 mg närimistabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab montelukastnaatriumi (4,16 mg) koguses, mis vastab 4 mg montelukastile.
INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

üks närimistablett sisaldab 0,5 mg aspartaami (E951).
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

4 mg närimistablett: laiguline roosat värvi, kaardus kolmnurkse kujuga tablett, „93” pressitud tableti ühele küljele ja „7424” teisele küljele.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi 2- kuni 5-aastastel patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised beetaagonistid 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 ravimit tuleb lapsele manustada täiskasvanu järelevalve all. 2...5-aastastele lastele on annus üks 4 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti. Kui seda võetakse koos toiduga, tuleb montelukasti võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast söömist. Annuse kohandamine selles vanusegrupis ei ole vajalik. Montelukast Teva 4 mg närimistablette ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Üldised soovitused

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

Montelukast alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astma korral

Montelukasti ei soovitata kasutada monoterapiana mõõduka püsiva astmaga patsientidel. Montelukasti kasutamist alternatiivse ravivalikuna väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astmaga lastel võib kaaluda ainult patsientidel, kellel ei ole hiljuti olnud tõsiseid astmahoogusid, mis nõuaksid suukaudsete kortikosteroidide kasutamist, ja kelle puhul on näidatud, 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, õised sümptomid sagedamini kui kaks korda kuus, kuid harvemini kui üks kord nädalas ning episoodide vahel on kopsufunktsioon normaalne. Kui seejärel ei saavutata rahuldavat kontrolli astma üle (tavaliselt ühe kuu jooksul), tuleb hinnata astmelisel astmaravil põhinevat lisa- või muu põletikuvastase ravi vajadust. Patsiente tuleb perioodiliselt hinnata astma kontrolli osas.

Montelukast Teva astma profülaktikaks 2...5-aastastele patsientidele, 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. Patsiente tuleb jälgida peale 2- kuni 4-nädalast ravi montelukastiga. Kui rahuldavat tulemust ei saavutata, tuleb kaaluda lisaravi või teist ravimeetodit.

Ravi montelukastiga seoses teiste astma ravimeetoditega

Kui montelukastravi kasutatakse inhaleeritavate kortikosteroidide täiendava ravina, ei tohi inhaleeritavat kortikosteroidi järsult asendada montelukastiga (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkuse või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske maksakahjustusega patsientidel. Mees- ja naissoost patsientide annused on ühesugused.

Lapsed

Montelukast Teva't ei ole soovitatav kasutada alla 2-aastastel lastel, sest puuduvad andmed ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta (vt lõik 5.1).

15-aastastele ja vanematele täiskasvanud patsientidele on saadaval 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Persisteeriva astma diagnoosi väga väikestel lastel (vanuses 6 kuud kuni 2 aastat) peaks määrama lastearst või pulmonoloog.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad kunagi ei kasutaks suukaudset montelukasti ägedate astmahoogude raviks ning et nad hoiaksid oma tavalised sobivad esmaabiravimid kergesti kättesaadavas kohas. Ägeda hoo korral tuleb kasutada lühitoimelist inhaleeritavat beetaagonisti. Patsiendid peavad pidama nõu oma arstiga niipea kui võimalik, kui nad vajavad rohkem lühitoimeliste beetaagonistide inhalatsioone kui tavaliselt.

Montelukastiga ei tohi järsult asendada inhaleeritavaid 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 vastavad Churg-Straussi sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Neid juhtusid on mõnikord seostatud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Ehkki põhjuslik seos leukotrieenireseptorite antagonismiga ei ole tõestatud, tuleb arstidel olla tähelepanelik eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite halvenemise, südamekomplikatsioonide ja/või neuropaatia esinemise suhtes oma patsientidel. Patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, tuleb üle vaadata ning hinnata nende ravirežiimi.

Alla 2-aastaste laste puhul ei ole tõestatud 4 mg närimistablettide ohutus ja efektiivsus.

Montelukast sisaldab aspartaami, mis on fenüülalaniini allikas. Fenüülketonuuriaga patsiendid peavad arvestama, et iga 4 mg närimistablett sisaldab fenüülalaniini.

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

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski näitasid andmed kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasoni (eelravim, mis esindab primaarselt CYP 2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), et montelukast ei pärsi CYP 2C8 *in vivo*. Seetõttu ei ole oodata, et montelukast mõjutaks märkimisväärselt selle ensüümi poolt metaboliseeritavate ravimite (nt paklitaksel, rosiglitason ja repagliniid) metabolismi.

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on CYP 2C8 substraat ning vähem olulisel määral ka 2C9 ja 3A4 substraat. Ravimite vastastikuste koostoimete kliinilistes uuringutes montelukasti ja gemfibrosiiliga (mis on nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor) suurendas gemfibrosiil 4,4-kordselt montelukasti süsteemset ekspositsiooni. Samaaegsel manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega puudub vajadus montelukasti annuse rutiinseks kohandamiseks, kuid arst peab olema teadlik kõrvaltoimete suurenemise võimalusest.

In vitro andmete alusel ei teki nõrgemate CYP 2C8 inhibiitorite (nt trimetoprim) kasutamisel eeldatavasti kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid. Montelukasti manustamine koos itrakonasooliga, mis on tugev CYP 3A4 inhibiitor, põhjustas montelukasti süsteemse ekspositsiooni suurenemist ebaolulisel määral.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Montelukast Teva't võib kasutada raseduse ajal ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

Imetamine

Uuringud rottidel on näidanud, et montelukast eritub piima (vt lõik 5.3). Ei ole teada, kas montelukast eritub inimese rinnapiima.

Montelukast Teva't võib kasutada rinnaga toitvatel emadel ainult juhul, kui seda peetakse selgelt vajalikuks.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on persisteriva astmaga patsientide kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanud 15-aastasel ja vanemal patsiendil
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 lapsel vanuses 6...14 aastat
- 4 mg närimistablette 851 lapsel vanuses 2...5 aastat ja 4 mg graanuleid 175 lapsel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat.

Montelukasti on intermiteeruva astmaga patsientide kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

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

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

Organsüsteemi klass	15-aastased ja vanemad täiskasvanud patsiendid (kaks 12-nädalast uuringut; n=795)	6...14-aastased lapsed (üks 8-nädalane uuring; n=201) (kaks 56-nädalast uuringut; n=615)	2...5-aastased lapsed (üks 12-nädalane uuring; n=461) (üks 48-nädalane uuring; n=278)	6 kuu kuni 2-aastased lapsed (üks 6-nädalane uuring; n=175)
Närvisüsteemi häired	peavalu	peavalu		hüperkineesia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				astma
Seedetrakti häired	kõhuvalu		kõhuvalu	kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				ekseem, lööve
Üldised häired ja manustamiskoha			janu	

reaktsioonid				
---------------------	--	--	--	--

Pikaajalise astmaravi korral kliinilistes uuringutes piiratud arvu patsientidega, täiskasvanutel kuni 2 aasta ja 6...14-aastastel lastel kuni 12 kuu jooksul, ei muutunud ohutusprofiil.

Kumulatiivselt raviti montelukastiga 502 last vanuses 2...5 aastat vähemalt 3 kuud, 338 patsienti 6 kuud või kauem ja 534 patsienti 12 kuud või kauem. Pikaajalise ravi korral ei muutunud ka nendel patsientidel ravimi ohutusprofiil.

Ohutusprofiil lastel vanuses 6 kuud kuni 2 aastat ei muutunud ravi korral kuni 3 kuud.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud turuletulekujärgsel kasutamisel:

Kõrvaltoimete esinemissagedused on liigitatud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Infektsioonid ja infestatsioonid

Väga sage: ülemiste hingamisteede infektsioon¹

Vere ja lümfisüsteemi häired

Harv: suurenenud kalduvus veritsemisele

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia

Väga harv: maksa eosinofiilne infiltratsioon

Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: ebatavalised unenäod, sh hirmu-unenäod, unetus, somnambuulia, ärrituvus, ärevus, rahutus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon

Harv: treemor

Väga harv: hallutsinatsioonid, düsorienteeritus, suitsidaalne mõtlemine ja käitumine (suitsidaalsus)

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt: pearinglus, uimasus, paresteesia, hüpoesteesia, krambid

Südame häired

Harv: palpitatsioonid

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: ninaverejooks

Väga harv: Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4)

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus², iiveldus², oksendamine²

Aeg-ajalt: suukuivus, düspepsia

Maksa ja sapiteede häired

Sage: seerumi transaminaaside aktiivsuse tõus (ALAT, ASAT)

Väga harv: hepatiit (sh kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja segatüüpi maksakahjustus)

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: lööve²

Aeg-ajalt: verevalumid, urtikaaria, kihelus

Harv: angioödem

Väga harv: nodoosne erüteem, multiformne erüteem

Lihaskoelet ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: artralgia, müalgia, sh lihaskrambid

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: pürekia²

Aeg-ajalt: asteenia/väsimus, halb enesetunne, ödeem

¹ Seda kõrvaltoimet on väga sageli kirjeldatud montelukasti saanud patsientidel, kuid sellest teatati väga sageli ka kliiniliste uuringute platseeborühma patsientidel.

² Seda kõrvaltoimet on sageli kirjeldatud montelukasti saanud patsientidel, kuid sellest teatati sageli ka kliiniliste uuringute platseeborühma patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist teavet montelukasti üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval. Kroonilise astma uuringutes on montelukasti manustatud täiskasvanutele annustes kuni 200 mg ööpäevas 22 nädala jooksul ning lühiajalistes uuringutes kuni 900 mg ööpäevas ligikaudu ühe nädala jooksul ilma kliiniliselt olulistest kõrvaltoimeteta.

Turuletulekujärgsel kasutamisel ja kliinilistes uuringutes on esinenud teateid ägedast üleannustamisest montelukastiga. Nende hulka kuuluvad teated täiskasvanutel ja lastel nii suurte annustega nagu 1000 mg (ligikaudu 61 mg/kg 42 kuu vanusel lapsel). Vaadeldud kliinilised ja laboratoorsed leiud olid kooskõlas ohutusprofiiliga täiskasvanutel ja lastel. Enamikes 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 hüperakiivsus.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: leukotrieenireseptorite antagonistid

ATC-kood: R03DC03

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC₄, LTD₄, LTE₄) on tugevatoimelised põletikulised eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest, sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need tähtsad proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida leidub inimese hingamisteedes ja mis põhjustavad reaktsioone hingamisteedes, sh bronhide ahenemist, rögaeritust, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

Montelukast on suukaudselt toimiv ühend, mis seonduv 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). Täiskasvanutel ja 2...14-aastastel lastel vähenes montelukasti toimel platseeboga võrreldes perifeerse vere eosinofiilide arv 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 beetaagonisti 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 FEV₁: 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 FEV₁: 7,49% vs 13,3%; beetaagonisti kasutamine: -28,28% vs -43,89%). Kuid võrreldes beklometasooniga saavutas kõrge protsent montelukastiga ravitud patsiente sarnase kliinilise ravivastuse (nt 50% beklometasooniga ravitud patsientidest saavutas FEV₁ 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 toimel päeval ajal esinevad sümptomid (sh köha, vilisev hingamine, hingamisraskus ja tegevuse piiratus) ning öised sümptomid. Montelukasti toimel vähenes ka platseeboga võrreldes beetaagonisti „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 ≥ 3 järjestikusel päeval päeval ajal esinevaid sümptomeid, mis vajavad beetaagonisti 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.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel viis montelukast 5 mg üks kord päevas platseeboga võrreldes hingamisfunktsiooni olulise paranemiseni (FEV₁ 8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; AM 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).

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 toimel paranesid ka astmakontrolli teisesed muutujad, mida hinnati 12-kuulise raviperioodi jooksul:

- FEV₁ suurenes 1,83 liitrist 2,09 liitrini montelukasti rühmas ja 1,85 liitrist 2,14 liitrini flutikasooni rühmas. FEV₁ vähimruutude (LS) keskmise suurenemise rühmadevaheline erinevus oli -0,02 l, 95% CI -0,06; 0,02. % eeldatava FEV₁ keskmise suurenemine algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravirühmas ja 2,7% flutikasooni ravirühmas. % eeldatava FEV₁ algväärtusest muutuse LS keskmiste erinevus oli oluline: -2,2%, 95% CI -3,6; -0,7.
- Beetaagonisti kasutamise päevade protsent vähenes 38,0-lt 15,4-ni montelukasti rühmas ja 38,5-lt 12,8-ni flutikasooni rühmas. Beetaagonisti 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 külastust 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 (FEV₁ maksimaalne langus 22,33% montelukasti vs 32,40% platseebo puhul; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV₁ 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 (FEV₁ maksimaalne langus 18,27% vs 26,11%; aeg taastumiseni 5% piiridesse FEV₁ 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 (FEV₁ 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}) kolme tunni (T_{max}) pärast manustamist. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel on 64%. Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist biosaadavust ega C_{max}-i. Ohutust ja efektiivsust demonstreeriti kliinilistest uuringutes, kus 10 mg õhukese polümeerikattega tablette manustati sõltumata söömise ajast.

Täiskasvanutel saavutatakse tühja kõhuga manustatud 5 mg närimistablettidega C_{max} kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni tavalise toiduga võttes.

Pärast 4 mg närimistableti manustamist 2...5-aastastele tühja kõhuga lastele saavutatakse C_{max} kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine C_{max} on 66% 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 inhibeeri montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokroome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 või 2D6. Metaboliitide panus montelukasti ravitoimesse on minimaalne.

Eritumine: Montelukasti keskmine plasmakliirens tervetel täiskasvanutel on 45 ml/min. Radioaktiivse märgisega montelukasti suukaudse manustamise järgselt leiti 86% radioaktiivsusest 5 päeva väljahedete kogumis ning < 0,2% leiti uriinist. Seostades selle montelukasti hinnangulise suukaudse biosaadavusega, näitab see, et montelukast ja selle metaboliidid erituvad peaaegu ainult sapiga.

Erinevused patsientidel: Annuse kohandamine eakatel või kerge kuni mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vajalik. Neerukahjustusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna montelukast ja selle metaboliidid erituvad sapiga, ei peeta annuse kohandamist neerukahjustusega patsientidel vajalikuks. Puuduvad andmed montelukasti farmakokineetika kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh skoor > 9).

Suure montelukasti annuse puhul (20...60-kordne soovitatav annus täiskasvanutel) märgati teofüllüüni plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seda toimet ei nähtud soovitatud annuse 10 mg üks kord ööpäevas puhul.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksilisuse uuringutes loomadel märgati väikseid seerumi biokeemilisi muutusi ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide osas, mis olid olemuselt mööduvad. Toksilisuse nähud loomadel olid: suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, kõhulahtisus ja ioonide tasakaaluhäired. Need esinesid annuste juures, mis kindlustasid > 17-kordse süsteemse ekspositsiooni, mida nähti kliiniliste annuste korral. Ahvidel ilmnesid 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. Kerget 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 kontroll-loomadega võrreldes süsteemse ekspositsiooni juures, mis ületas > 24-kordselt süsteemse ekspositsiooni kliiniliste annuste korral. Rottidel mingeid arenguhälbeid ei nähtud. On näidatud, et montelukast läbib platsentaarbarjääri ning eritub loomade piima.

Ühekordse suukaudse montelukastnaatriumi kuni 5000 mg/kg annuse manustamise järel ei esinenud hiirtel ega rottidel, kellele manustati testimiseks maksimaalset annust, ühtki surmajuhtumit (vastavalt 15 000 mg/m² hiirtel ja 30 000 mg/m² rottidel). See annus on võrdne 25 000-kordse soovitatud annusega täiskasvanul (põhinedes täiskasvanud patsiendi kaalul 50 kg).

Leiti, et montelukast ei ole fototoksiline hiirtel UVA, UVB ja nähtava valguse spektris annuste kuni 500 mg/kg/ööpäevas juures (ligikaudu > 200-kordne süsteemne ekspositsioon).

In vitro ja *in vivo* uuringutes näriliste liikidel ei olnud montelukast mutageenne ega tumorigeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)

Naatriumlaurüülsulfaat

Hüdrosüpropüültselluloos

Punane raudoksiid (E172)
Kirsimaitseaine PHS-143671:
maltodekstriinid (mais) ja modifitseeritud tärklis E1450 (vahamais)
Aspartaam (E951)
Naatriumtärklisglükolaat (mais) Tüüp A
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium – alumiinium blistrid:

Pakendis 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 või 100 närimistabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

580608

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.04.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014