

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monkasta, 4 mg närimistabletid

Monkasta, 5 mg närimistabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Monkasta, 4 mg närimistabletid

Üks närimistablett sisaldab 4 mg montelukasti (montelukastnaatriumina).

Monkasta, 5 mg närimistabletid

Üks närimistablett sisaldab 5 mg montelukasti (montelukastnaatriumina).

INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Monkasta, 4 mg närimistabletid:

Üks närimistablett sisaldab 1,2 mg aspartaami.

Monkasta, 5 mg närimistabletid:

Üks närimistablett sisaldab 1,5 mg aspartaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Närimistablett.

Monkasta, 4 mg närimistabletid

Roosad, marmorjad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on märged 4.

Monkasta, 5 mg närimistabletid

Roosad, marmorjad, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid, mille ühel küljel on märged 5.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Monkasta, 4 mg närimistabletid

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.

### Monkasta, 5 mg närimistabletid

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi 6- kuni 14-aastastel patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust.

Alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavale kortikosteroidile kerge raskusega astmaga 6- kuni 14-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 6 aasta vanusest, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

#### Üldised soovitused

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

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

#### Monkasta alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavate kortikosteroidide asemel kerge püsiva astma korral

Montelukasti ei soovitata kasutada monoterapijana 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 oleksid vajanud suukaudsete kortikosteroidide kasutamist ning kelle puhul on näidatud, et nad ei ole võimelised kasutama inhaleeritavaid kortikosteroide (vt lõik 4.1). Kerge püsiv astma on defineeritud astma sümptomitena, mille esinemissagedus on rohkem kui üks kord nädalas, kuid harvemini kui üks kord päevas ja õised sümptomid esinevad sagedamini kui kaks korda kuus, kuid harvemini kui üks kord nädalas ning episoodide vahel on kopsufunktsioon normaalne. Kui kordusvisiidi ajaks ei saavutata rahuldavat astma kompensatsiooni (tavaliselt ühe kuu möödumisel), tuleb hinnata astmaravi astmikul põhinevat lisa- või muu põletikuvastase ravi vajadust. Patsiente tuleb perioodiliselt hinnata astma kompensatsiooni suhtes.

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

Kui Monkasta't kasutatakse täiendava ravimina lisaks inhaleeritavatele kortikosteroididele, ei tohi inhaleeritavaid kortikosteroide järsult asendada Monkasta'ga (vt lõik 4.4).

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

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

Selles vanusegrupis olevate närimisraskustega laste jaoks on saadaval 4 mg graanulite ravimvorm.

## Manustamisviis

### *Monkasta, 4 mg närimistabletid*

Seda ravimit tuleb lapsele manustada täiskasvanu järelevalve all.

Annus 2...5-aastastele lastele on üks 4 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti. Kui ravimit võetakse koos toiduga, tuleb Monkasta't võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Annuse kohandamine selles vanusegrupis ei ole vajalik. 4 mg närimistablettide ohutust ja efektiivsust ei ole alla 2 aastastel lastel hinnatud.

### *Monkasta, 5 mg närimistabletid*

Seda ravimit tuleb lapsele manustada täiskasvanu järelevalve all.

Annus 6...14-aastastele lastele on üks 5 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse õhtuti. Kui ravimit võetakse koos toiduga, tuleb Monkasta't võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Annuse kohandamine selles vanusegrupis ei ole vajalik.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

Inhaleeritavaid või suukaudseid kortikosteroide ei tohi Monkasta'ga järsult asendada.

Puuduvad andmed, mis näitaksid, et suukaudsete kortikosteroidide annust võib vähendada, kui samaaegselt manustatakse montelukasti.

Harvadel juhtudel võib astmavastast ravi, sh montelukasti saavatel patsientidel esineda süsteemne eosinofiilia, mis mõnikord avaldub vaskuliidi kliiniliste tunnustena, mis vastavad Churg-Strauss'i sündroomile – seisundile, mida sageli ravitakse süsteemse kortikosteroidraviga. Need juhud on enamasti, kuid mitte alati olnud seotud suukaudse kortikosteroidravi vähendamise või ärajätmisega. Võimalust, et leukotrieeni retseptori antagonistid võivad olla seotud Churg-Strauss'i sündroomi ilmnemisega ei saa välistada ega kindlaks teha. Arstid peavad olema valvsad eosinofiilia, vaskuliitilise lööbe, kopsusümptomite süvenemise, kardiaalsete komplikatsioonide ja/või neuropaatia ilmnemise suhtes patsientidel. Patsiendid, kellel need sümptomid tekivad, tuleb ravirežiim üle vaadata.

4 mg närimistablettide ohutust ja efektiivsust ei ole alla 2-aastastel lastel kindlaks tehtud.

## **Erihoiatused abiainetete kohta**

Monkasta sisaldab aspartaami. See on fenüülalaniini allikas. See võib olla ohtlik fenüülketonuuriaga lastele.

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

Montelukasti plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) oli patsientidel, kellele manustati

samaaegselt fenobarbitaali, ligikaudu 40% väiksem. Kuna montelukast metaboliseeritakse CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 poolt, tuleb olla ettevaatlik, eriti laste puhul, kui montelukasti manustatakse koos CYP 3A4, 2C8 ja 2C9 indutseerijatega, nagu fenütoin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

*In vitro* uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski andmed kliinilistest ravimite koostoimeteuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasooni (referentssubstraat, mis esindab primaarselt CYP 2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), näitasid, et montelukast ei pärssi 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 2C9 ja 3A4 substraat. Kliinilises ravimite koostoime uuringus montelukasti ja gemfibrosiiliga (nii CYP 2C8 kui ka 2C9 inhibiitor), suurendas gemfibrosiil montelukasti süsteemse ekspositsiooni 4,4-kordseks. Tavapäraselt ei ole montelukasti annust vaja kohandada manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega, kuid arst peab olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad sagedeneda/tugevneda.

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

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### **Rasedus**

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

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

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

##### **Imetamine**

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

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

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

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

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

Montelukastravi käigus tekkida võivad kõrvaltoimed klassifitseeritakse esinemissageduse alusel alljärgnevatesse rühmadesse:

väga sage ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000 täiskasvanud patsiendil ja noorukil

vanuses alates 15. eluaastat.

- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750 6...14-aastaselt lapsel ja
- 4 mg närimistablette 851 2...5-aastaselt lapsel.

Montelukasti on kliinilises uuringus hinnatud vahelduva astmaga patsientidel järgmiselt:

- 4 mg graanulid ja närimistabletid 1038 lapsel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat.

Järgnevatest ravimiga seotud kõrvaltoimetest on kliinilistes uuringutes teatatud sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) patsientidel, keda raviti montelukastiga ning suurema esinemissagedusega kui platseeboga ravitud patsientidel:

Organsüsteemi klass	Täiskasvanud patsiendid alates 15. eluaastast (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)
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Peavalu	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu		Kõhuvalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			Janu

Pikaajalise ravi korral kliinilistes uuringutes piiratud arvul patsientidel – täiskasvanutel kuni 2 aasta ja 6...14-aastaselt lastel kuni 12 kuu jooksul - ohutusprofiil ei muutunud.

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.

### **Turuletulekujärgne kogemus**

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

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	ülemiste hingamisteede nakkus†
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	suurenenud eelsoodumus verejooksu tekkeks
Immunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia
	Väga harv	maksa eosinofiilne infiltratsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	ebaharilikud unenäod, sh hirmuunenäod, unetus, somnambulism, ärrituvus, ärevus, rahutus, agiteeritus, sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depressioon
	Harv	treemor
	Väga harv	hallutsinatsioonid, desorientatsioon, enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus)

Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	pearinglus, uimasus, paresteesia/hüpesteesia, krambid
Südame häired	Harv	palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	ninaverejooks
	Väga harv	Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4)
Seedetrakti häired	Sage	kõhulahtisus†, iiveldus†, oksendamine†
	Aeg-ajalt	suukuivus, düspepsia
Maksa ja sapiteede häired	Sage	seerumi transaminaaside (ALAT, ASAT) aktiivsuse suurenemine
	Väga harv	hepatiit (kaasa arvatud kolestaatiline, hepatotsellulaarne ja maksakahjustuse segavorm)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve†
	Aeg-ajalt	verevalumite teke, nõgestõbi, pruuritus
	Harv	angioödem
	Väga harv	nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesvalu, lihaskrambid, sh lihaskrambid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	püreeksia†
	Aeg-ajalt	asteenia/väsimus, halb enesetunne, tursed

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

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

#### 4.9 Üleannustamine

Spetsiifilist teavet montelukasti üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval. Kroonilise astma uuringutes on montelukasti manustatud täiskasvanutele annustes kuni 200 mg ööpäevas 22 nädala jooksul ning lühiajalistes uuringutes kuni 900 mg ööpäevas ligikaudu ühe nädala jooksul ilma kliiniliselt 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: Teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained. Leukotrieenireseptorite antagonistid.

ATC-kood: R03DC03

#### Toimemehhanism

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) on tugevatoimelised põletikku soodustavad eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida on leitud inimese hingamisteedest ning need põhjustavad hingamisteede reaktsioone, sh bronhokonstriksiooni, lima sekretsiooni, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

Montelukast on suukaudselt manustatuna aktiivne toimeaine, mis seondub kõrge afiinsuse ja selektiivsusega CysLT<sub>1</sub> retseptoritega.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kliinilistes uuringutes inhibeerib montelukast bronhokonstriksiooni inhaleeritud LTD<sub>4</sub>-st tingituna juba nii väikestes annustes nagu 5 mg. Pärast suu kaudu manustamist avaldus montelukasti bronhodilateeriv toime kahe tunni jooksul. Beetaagonistide poolt põhjustatud bronhodilateeriv toime lisandus montelukasti poolt põhjustatud toimele. Ravi montelukastiga inhibeeris nii varase kui hilise faasi antigeeni poolt välja kutsutud bronhokonstriksiooni. Platseeboga võrreldes vähendas montelukast perifeerse vere eosinofiilide sisaldust täiskasvanutel ja lastel. Eraldi uuringus vähendas ravi montelukastiga märkimisväärselt hingamisteedes olevate eosinofiilide hulka (määrares rögest). Täiskasvanutel ja lastel vanuses 2...14 aastat vähendas montelukast platseeboga võrreldes perifeerses veres eosinofiilide hulka, samal ajal parandades kliinilist astma kontrolli.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringutes täiskasvanutel näitas montelukast 10 mg manustatuna üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes märkimisväärselt hommikuse FEV<sub>1</sub> paranemist (10,4% vs 2,7% muutus algväärtusest), AM väljahingamise tippvoolu (PEFR) paranemist (24,5 l/min vs 3,3 l/min muutus algväärtusest) ning märkimisväärselt totaalse beetaagonistide kasutamise vähenemist (-26,1% vs -4,6% muutus algväärtusest). Patsiendi poolt teatatud päevaste ja öiste astma sümptomite paranemise skoor oli märkimisväärselt parem platseebo omadest.

Uuringud täiskasvanutel näitasid montelukasti võimet suurendada inhaleeritavate kortikosteroidide kliinilist toimet (FEV<sub>1</sub> % muutus algväärtusest inhaleeritav beklometasoon + montelukast vs beklometasoon: 5,43% vs 1,04%; beetaagonisti kasutamine: -8,70% vs 2,64%). Võrreldes inhaleeritava beklometasooniga (200 mikrogrammi kaks korda ööpäevas vahemahutiga) näitas montelukast kiiremat esmast vastust, kuigi 12-nädalasel uuringu jooksul kindlustas beklometasoon suurema keskmise ravitoime (FEV<sub>1</sub> % muutus algväärtusest montelukast vs beklometasoon: 7,49% vs 13,3%; beetaagonisti kasutamisel: -28,28% vs -43,89%). Siiski, võrreldes beklometasooniga saavutati suurel protsendil montelukastiga ravitud patsientidest sarnased kliinilised vastused (nt 50%-l beklometasooniga ravitud patsientidest saavutati FEV<sub>1</sub> paranemine u 11% või enam üle algväärtuse, samas kui ligikaudu 42%-l montelukastiga ravitud patsientidest saadi sama vastus).

12-nädalases platseebokontrollitud uuringus lastel vanuses 2...5 aastat paranesid astma kontrolli parameetrid 4 mg montelukasti üks kord ööpäevas manustamisel, võrreldes platseeboga, sõltumatult samaaegsest kontrollravist (inhaleeritav/nebuliseeritav kortikosteroid või inhaleeritav/nebuliseeritav naatriumkromoglükaat). Kuuskümmend protsenti patsientidest ei saanud muud kontrollravi. Montelukast parandas võrreldes platseeboga päevaseid sümptomeid (sh köhimist, kähisemist, hingamisraskust ja piiratud aktiivsust) ja öiseid sümptomeid. Montelukast vähendas samuti 'vajaduse korral' manustatavate beetaagonistide ja esmaabi kortikosteroidide kasutamist astma halvenemisel

võrreldes platseeboga. Patsientidel, kes said montelukasti, oli rohkem astmavabu päevi kui nendel, kes said platseebot. Ravitoime saavutati pärast esimest annust.

12-nädalases uuringus täiskasvanutel näidati märkimisväärset füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni (EIB) vähenemist (maksimaalne FEV<sub>1</sub> langus 22,33% montelukastiga vs 32,40% platseeboga; aeg FEV<sub>1</sub> taastumiseks 5% piirides algväärtusest oli 44,22 min vs 60,64 min). See toime säilis 12-nädalase uuringuperioodi jooksul. EIB vähenemist näidati ka lühiajalises uuringus 6...14-aastastel lastel (maksimaalne FEV<sub>1</sub> langus 18,27% montelukasti vs 26,11% platseebo korral; aeg FEV<sub>1</sub> taastumiseks 5% piirides algväärtusest oli 17,76 min vs 27,98 min). Mõlemas uuringus näidati toimet manustamisintervalli üks kord ööpäevas lõpus.

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 beetaagonisti kasutamise vähenemine -27,78% vs 2,09% muutus algväärtusest).

### Lapsed

12-kuulises platseebokontrollitud uuringus kerge astma ja episoodiliste ägenemistega lastel, vanuses 2...5 aastat vähendas 4 mg montelukasti manustatuna üks kord ööpäevas märkimisväärselt ( $p \leq 0,001$ ) aastast astma episoodiliste ägenemiste (EE) määra võrreldes platseeboga (vastavalt 1,60 EE vs 2,34 EE), [EE defineeritud kui  $\geq 3$  järjestikust päeva päevaste sümptomitega, mis nõuavad beetaagonisti või kortikosteroidi (suukaudse või inhaleeritava) kasutamist või astmast põhjustatud hospitaliseerimist]. Protsentuaalne aastase EE määra vähenemine oli 31,9%, 95% CI-ga 16,9, 44,1.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel parandas 5 mg montelukasti manustatuna üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes märkimisväärselt respiratoorset funktsiooni (FEV<sub>1</sub> 8,71% vs 4,16% muutus algväärtusest; AM PEF 27,9 l/min vs 17,8 l/min muutus algväärtusest) ning vähendas vastavalt vajadusele manustatavate beetaagonistide kasutamist (-11,7% vs +8,2% muutus algväärtusest).

12-kuulises uuringus, mis võrdles montelukasti ja inhaleeritava flutikasooni efektiivsust astma kontrollis 6...14-aastastel kerge püsiva astmaga lastel, ei olnud montelukast halvem flutikasoonist astma esmaabiravimite vabade päevade (RFD) protsentuaalse suurenemise osas. Keskmiselt 12-kuulisel raviperioodil suurenes astma RFD montelukastigrupis protsentuaalselt 61,6-lt 84,0-ni ja flutikasoonigrupis 60,9-lt 86,7-ni. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmises kasvus astma RFD-l oli protsentuaalselt -2,8 95% CI-ga -4,7, -0,9. Nii montelukast kui ka flutikasoon parandasid astma kontrolli sekundaarseid muutujaid hinnatava 12-kuulise raviperioodi jooksul:

- FEV<sub>1</sub> suurenes 1,83 l-lt 2,09 l-ni montelukastigrupis ja 1,85 l-lt 2,14 l-ni flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmises kasvus oli FEV<sub>1</sub>-l -0,02 l, 95% CI-ga -0,06, 0,02. Keskmise suurenemine %-des prognoositava FEV<sub>1</sub> algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravigrupis ja 2,7% flutikasooni ravigrupis. Erinevus LS keskmiste algväärtuse muutumise vahel %-des prognoositava FEV<sub>1</sub> osas oli 2,2%, 95% CI-ga -3,6, -0,7.
- beetaagonistide kasutamisega päevade protsent kahanes 38,0-lt 15,4-ni montelukastigrupis ja 38,5-lt 12,8-ni flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS keskmistes oli beetaagonistide kasutamisega päevade protsendis 2,7, 95% CI-ga 0,9, 4,5.
- Astmahoogudega patsientide protsent (astmahoog defineeriti kui astma raskenemise periood, mis nõudis suukaudsete steroidide kasutamist, erakorralist pöördumist arsti kabinetti, erakorralise meditsiini osakonna külastust või hospitaliseerimist) oli 32,2 montelukastigrupis ja 25,6 flutikasoonigrupis; võimaluste suhe (95% CI-ga) oli võrdne 1,38-ga (1,04, 1,84).
- Uuringuperioodil süsteemseid (peamiselt suukaudseid) kortikosteroide kasutavate patsientide protsent oli 17,8% montelukastigrupis ja 10,5% flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmistes oli 7,3%, 95% CI-ga 2,9, 11,7.

Platseebokontrollitud uuringus lastel vanuses 6 kuud kuni 5 aastat, kellel oli vahelduv astma kuid ei esinenud püsivat astmat, manustati ravimit, kas 12-kuulise perioodi jooksul 4 mg montelukasti üks kord ööpäevas või 12-päevaste seeriatena peale vahelduva astmahoo algust. Puudusid



märkimisväärsed erinevused patsientide vahel keda raviti montelukast 4 mg või platseeboga astmahooga (mida defineeriti kui astmahoogu, mis vajas tervishoiuteenuste kasutamist, näiteks plaaniväliselt visiiti arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse; või ravi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse kortikosteroidiga) kulmineeruvate astma episoodide arvu osas.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) kolme tunniga ( $T_{max}$ ) pärast manustamist. Keskmine bioaadavus suukaudsel manustamisel on 64%. Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist bioaadavust ega  $C_{max}$ . Ohutust ja efektiivsust demonstreeriti kliinilistest uuringutes, kus 10 mg õhukese polümeerikattega tablette manustati sõltumata söömise ajast.

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

Pärast 4 mg närimistableti manustamist 2...5-aastastele tühja kõhuga lastele saavutatakse  $C_{max}$  kahe tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine  $C_{max}$  on 66% on kõrgem, samas kui keskmine  $C_{min}$  on madalam kui täiskasvanutel, kes said 10 mg tableti.

### Jaotumine

Montelukast seondub enam kui 99% ulatuses plasmavalkudega. Montelukasti püsikontsentratsiooni jaotusruumala on keskmiselt 8...11 liitrit. Radioaktiivse märgisega montelukasti katsed rottidel näitavad minimaalset hematoentsefaalbarjääri läbivust. Lisaks oli radioaktiivse märgisega materjali kontsentratsioon 24 tundi pärast manustamist kõikides teistes kudedes minimaalne.

### Biotransformatsioon

Montelukast metaboliseerub ulatuslikult. Raviannustega uuringutes ei ole montelukasti metaboliitide plasmakontsentratsioonid püsikontsentratsiooni tingimustes määratavad ei täiskasvanutel ega lastel.

*In vitro* uuringud, milles kasutati inimese maksa mikrosoome, viitasid sellele, et tsütokroomid P450 3A4, 2A6 ja 2C9 osalevad montelukasti metabolismis. Põhinedes edasistele inimese maksa mikrosoomidega *in vitro* teostatud uuringute tulemustele ei inhibeerinud montelukasti raviaegsed plasmakontsentratsioonid tsütokroome P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 või 2D6. Metaboliitide panus montelukasti ravitoimesse on minimaalne.

### Eritumine

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

### *Iseärasused patsientidel*

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

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilistes uuringutes loomadel märgati väikseid seerumi biokeemilisi muutusi ALAT, glükoosi, fosfori ja triglütseriidide osas, mis olid olemuselt mööduvad. Toksilisuse nähud loomadel olid suurenenud süljeeritus, seedetrakti sümptomid, kõhulahtisus ja ionide tasakaaluhäired. Need esinesid annuste juures, mis kindlustasid >17-kordse süsteemse ekspositsiooni, mida nähti kliiniliste annuste korral. Ahvidel ilmsid kõrvaltoimed alates annustest 150 mg/kg/ööpäevas (>232-kordne võrreldes kliiniliste annustega nähtud süsteemse ekspositsiooniga). Loomkatsetes ei mõjutanud montelukast fertiilsust ega reproduktiivsust süsteemse ekspositsiooni juures, mis ületab kliinilise süsteemse ekspositsiooni rohkem kui 24-kordselt. Kergelt kehakaalu vähenemist järeltulijatel märgati emaste rottide fertiilsuse uuringus, kes said 200 mg/kg/ööpäevas (>69-kordne kliiniline süsteemne ekspositsioon). Katsed küülikutel näitasid suurenenud mittetäieliku luustumise esinemissagedust, samaaegsete 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 rinnapiima.

Ühekordse suukaudse montelukastnaatriumi kuni 5000 mg/kg annuse manustamise järgselt ei esinenud hiirtel ega rottidel, kellele manustati testimiseks maksimaalset annust, ühtki surmajuhtumit (vastavalt 15000 mg/m<sup>2</sup> ja 30000 mg/m<sup>2</sup> hiirtel ja rottidel). See annus on võrdne 25000-kordse soovitatud annusega täiskasvanul (põhinedes täiskasvanud patsiendi kaalul 50 kg).

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

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mannitool (E421)  
Mikrokristalliline tselluloos  
Kroskarmelloosnaatrium  
Hüdroksüpropüülselluloos  
Aspartaam (E951)  
Punane raudoksiid (E172)  
Tumeda kirsi maitseaine (sisaldab ka glütserüül triatsetaati (E1518))  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

OPA/Al/PVC//Al blistrid, pakendi suurused 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 140 või 200 närimistabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

Erinõuded puuduvad.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

#### **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

4 mg: 587808

5 mg: 587908

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** mais 2014