

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monkasta, 4 mg närimistabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks närimistablett sisaldab 4 mg montelukasti (montelukastnaatriumina).

INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks närimistablett sisaldab 1,2 mg aspartaami.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Närimistablett.

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

.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kerge kuni keskmise raskusega astma täiendav ravi 2...5-aastastel patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid ning vastavalt vajadusele manustatavad lühitoimelised beetaagonistid ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust.

Alternatiivse ravivõimalusena väikeses annuses inhaleeritavale kortikosteroidile kerge raskusega astmaga 2...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 tuleb lapsele manustada täiskasvanu järelevalve all.

Soovitav annus 2...5-aastastele lastele on üks 4 mg närimistablett ööpäevas, mis võetakse sisse öhtuti. Kui tablett võetakse seoses toiduga, tuleb Monkasta't võtta 1 tund enne või 2 tundi pärast sööki. Selles vanuserühmas ei ole vajalik annust kohandada.

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 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 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 öised 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...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).

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

Lapsed

Ärge andke Monkasta 4 mg närimistablette alla 2-aastastele lastele. Montelukasti 4 mg närimistablettide ohutus ja efektiivsus alla 2-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud.

6...14-aastastele lastele on saadaval 5 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 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 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 süvenemise, kardiaalsete komplikatsioonide ja/või neuropaatia esinemise suhtes patsientidel. Patsientidel, kellel need sümptomid tekivad, tuleb raviskeem üle vaadata ning uuesti hinnata.

Ravi montelukastiga ei muuda aspiriinitundliku astmaga patsientide vajadust vältida aspiriini ja teisi mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid.

Monkasta't võtvatel 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 riski ja kasu ravi jätkamisel Monkasta'ga.

Oluline teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab 1,2 mg aspartaami ühes närimistabletis. Aspartaam on fenüülalaniini allikas. See võib olla kahjulik patsientidele, kellel on fenüülketonuuria, harvaesinev geneetiline häire, mille korral fenüülalaniini ei lammutata ja see koguneb organismi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes närimistabletis, see tähendab on põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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 soovitud kliinilises annuses kliiniliselt olulisi toimeid järgmiste ravimite farmakokineetikale: teofülliin, prednisoon, prednisoloon, suukaudsed kontratseptiivid (etüüülöstradiool/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 fenütoiin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski andmed kliinilistest ravimite koostoimeuuringutest, mis sisaldasid montelukasti ja rosiglitasoni (referentssubstraat, mis esindab primaarselt CYP 2C8 poolt metaboliseeritavaid ravimeid), näitasid, 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 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 väärendite (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/metaboliidid erituvad inimese rinnapiima.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Monkasta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Siiski on üksikutel juhtudel kirjeldatud uimasust või peeringlust.

4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on kliinilistes uuringutes püsiva astmaga patsientidel hinnatud järgnevalt:

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

Montelukasti on kliinilises uuringus hinnatud vahelduva astmaga patsientidel järgmiselt:

- 4 mg graanulid ja närimistabletid 1038-l 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 ning 15-aastased ja vanemad noorukid (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-aastastel 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.

Kõrvaltoimete tabel

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

Organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria*	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon†
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	suurenenud soodumus veritsuse tekkeks
	Väga harv	trombotsütopeenia
Immunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia
	Väga harv	maksa eosinofiilne infiltratsioon
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	ebatavalised unenäod, sh hirmunenäod, unetus, somnambulism, ärevus, agiteeritus sh agressiivne käitumine või vaenulikkus, depression, psühhomotoorne hüperaktiivsus (sh ärrituvus, rahutus, treemor [§])
	Harv	tähelepanu häired, mäluhäired, lihastõmbused
	Väga harv	hallutsinatsioonid, desorientatsioon, enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine (suitsidaalsus), obsessiiv-kompulsiivse häire sümptomid, düsfeemia
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), kopsueosinofiilia
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, kihelus
	Harv	angioödem
	Väga harv	nodoosne erüteem, multiformne erüteem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	liigesvalu, lihasvalu, sh lihaskrambid
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	enurees lastel
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	pürekсия†
	Aeg-ajalt	asteenia/väsimus, halb enesetunne, tursed
* Esinemissageduse kategooria: kliiniliste uuringute andmebaasis esitatud esinemissageduse alusel iga kõrvaltoime kohta: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).		
†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.		
§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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

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 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 üleannustamise teadetes ei olnud kõrvaltoimeid esinenud.

Sümptomid

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

Ravi

Spetsiifilist teavet montelukasti üleannustamise ravi kohta ei ole saadaval. Ei ole teada, kas montelukast on dialüüsitav peritoneaal- või hemodialüüsil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised süsteemsed hingamisteede obstruktiivsete haiguste raviks kasutatavad ained, leukotrieenireseptorite antagonistid, ATC-kood: R03DC03

Toimemehhanism

Tsüsteinüülleukotrieenid (LTC₄, LTD₄, LTE₄) on tugevatoimelised põletikku soodustavad eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüülleukotrieenide (CysLT) retseptoritega, mida on leitud inimese hingamisteedest ning need põhjustavad hingamisteede reaktsioone, sh

bronhokonstriksiooni, lima sekretsiooni, veresoonte läbilaskvust ja eosinofiilide kogunemist.

Farmakodünaamilised toimed

Montelukast on suukaudselt manustatuna aktiivne toimeaine, mis seondub kõrge afiinsuse ja selektiivsusega CysLT₁ retseptoritega. Kliinilistes uuringutes inhibeerib montelukast bronhokonstriksiooni inhaleeritud LTD₄-st tingituna juba nii väikestes annustes nagu 5 mg. Pärast suu kaudu manustamist avaldus montelukasti bronhodilateeriv toime 2 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 (määrates 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 FEV₁ 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 (FEV₁ % 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 (FEV₁ % 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 FEV₁ paranemine u 11% või enam üle algväärtuse, samas kui ligikaudu 42%-l montelukastiga ravitud patsientidest saadi sama vastus).

12-nädalases platseebokontrolliga 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-kuulises platseebokontrolliga 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 ≥ 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.

Platseebokontrolliga 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 astmahoo (mida defineeriti kui astmahoo, mis vajab tervishoiuteenuste kasutamist, näiteks

plaanivälist visiiti arsti juurde, erakorralise meditsiini osakonda või haiglasse; või ravi suukaudse, intravenoosse või intramuskulaarse kortikosteroidiga) kulmineeruvate astma episoodide arvu osas.

8-nädalases uuringus 6...14-aastastel lastel parandas 5 mg montelukasti manustatuna üks kord ööpäevas platseeboga võrreldes märkimisväärselt respiratoorset funktsiooni (FEV_1 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 statistiliselt oluline (-2,8 95% CI-ga -4,7, -0,9), kuid jäi eelnevalt kindlaksmääratud kliinilise samaväärsuse piiridesse. Nii montelukast kui ka flutikasoon parandasid astma kontrolli sekundaarseid muutujaid hinnatava 12-kuulise raviperioodi jooksul:

FEV_1 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_1 -l -0,02 l, 95% CI-ga -0,06, 0,02. Keskmise suurenemine %-des prognoositava FEV_1 algväärtusest oli 0,6% montelukasti ravigrupis ja 2,7% flutikasooni ravigrupis. Erinevus LS keskmiste algväärtuse muutumise vahel %-des prognoositava FEV_1 osas oli oluline: 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 oluline: 2,7, 95% CI-ga 0,9, 4,5.

Astmahoopudega patsientide protsent (astmahoop 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 oluline: võrdne 1,38-ga (1,04, 1,84).

Uuringuperioodil süsteemseid (peamiselt suukaudseid) kortikosteroidide kasutavate patsientide protsent oli 17,8% montelukastigrupis ja 10,5% flutikasoonigrupis. Gruppidevaheline erinevus LS-i keskmistes oli oluline: 7,3%, 95% CI-ga 2,9, 11,7.

12-nädalases uuringus täiskasvanutel näidati märkimisväärselt füüsilisest koormusest tingitud bronhokonstriksiooni (EIB) vähenemist (maksimaalne FEV_1 langus 22,33% montelukastiga vs 32,40% platseeboga; aeg FEV_1 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_1 langus 18,27% montelukasti vs 26,11% platseebo korral; aeg FEV_1 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 kortikosteroidide, viis ravi montelukastiga astmakontrolli olulise paranemiseni platseeboga võrreldes (FEV_1 8,55% vs -1,74% muutus algväärtusest ja kogu beetaagonisti kasutamise vähenemine -27,78% vs 2,09% muutus algväärtusest).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub montelukast kiiresti. Täiskasvanutel saabub tühja kõhuga manustatud 10 mg õhukese polümeerikattega tableti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) 3 tunniga (T_{max}) pärast manustamist. Keskmise biosaadavus suukaudsel manustamisel on 64%.

Suukaudsel manustamisel ei mõjuta standardne toit keskmist biosaadavust 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} 2 tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine biosaadavus 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} 2 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.

Tsütokroom P450 2C8 on peamine ensüüm montelukasti metabolismis. Lisaks võivad vähemal määral osaleda CYP 3A4 ja 2C9, kuigi itrakonasool, CYP 3A4 inhibiitor, ei muutnud montelukasti farmakokineetilisi parameetreid tervetel uuritavatel, kes said 10 mg montelukasti ööpäevas. Põhinedes inimese maksa mikrosoomidega *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 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 biosaadavusega, näitab see, et montelukast ja selle metaboliidid erituvad peaaegu ainult sapiga.

Erinevused 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

Toksilisuse loomkatsetes täheldati 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 ilmnasid 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 kontrollloomadega 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/m² ja 30000 mg/m² 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

Hüdroksüpropüütselluloos

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, 49, 50, 56, 84, 90, 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
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

587808

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

Aprill 2020