

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monkasta, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg montelukasti (montelukastnaatriumina).
INN. *Montelukastum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 81,94 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Õhukese polümeerikattega tabletid on aprikoosivärvi, ümmargused, kergelt kaksikkumerad, kaldservadega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Astmaga patsientidel võib montelukastravi vähendada ka sesoonse allergilise riniidi sümptomeid.

Astma profülaktika, milles oluline osa on füüsilisest koormusest indutseeritud bronhokonstriksioonil.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus täiskasvanutele ja noorukitele vanuses 15 aastat ja vanemad astma või astma ja samaaegse sesoonse allergilise riniidi korral on üks 10 mg tablett üks kord ööpäevas õhtuti.

Üldised soovitused

Monkasta ravitoime astma kliinilisele pildile ilmneb ühe päeva jooksul. Monkasta't võib võtta koos toiduga või ilma. Patsientidele tuleks soovitada jätkata Monkasta võtmist isegi siis, kui nende astma on kontrolli all, samuti ka astma süvenemise perioodil. Monkasta't ei tohi kasutada samaaegselt teiste sama toimeainet, montelukasti, sisaldavate ravimitega.

Eakatel, neerupuudulikkusega või kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Annused on samad nii mees- kui naissoost patsientidele.

Ravi Monkasta'ga seoses teiste astma ravimeetoditega

Monkasta't võib lisada patsiendil hetkel olevale astmaravile.

Inhaleeritavad kortikosteroidid: Monkasta't võib kasutada täiendava ravina patsientidel, kellel inhaleeritavad kortikosteroidid koos vastavalt vajadusele manustatavate lühitoimeliste beetaagonistidega ei taga adekvaatset kliinilist ravitulemust. Inhaleeritavaid kortikosteroide ei tohi järsku asendada Monkasta'ga (vt lõik 4.4).

Lapsed

Äрге andke Monkasta 10 mg õhukese polümeerikattega tablette alla 15-aastastele lastele. Montelukast 10 mg õhukese polümeerikattega tablettide 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 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 järsult montelukastiga 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 leukotrieni 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.

Patsiendid, kellel on aspiriin-tundlik astma ja kes võtavad montelukasti peavad jätkuvalt vältima aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite võtmist.

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 abiainete kohta

Monkasta sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, 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 koostoimete uuringutes ei olnud montelukastil soovitud kliinilises annuses kliiniliselt olulisi toimeid järgmiste ravimite farmakokineetikale: teofülliin, prednisoon, prednisoloon, suukaudsed kontratseptiivid (etüüülöstradiol/ 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 and 2C9 indutseerijatega nagu fenütoiin, fenobarbitaal ja rifampitsiin.

In vitro uuringud on näidanud, et montelukast on tugev CYP 2C8 inhibiitor. Siiski andmed kliinilistest ravimite koostoimeteuuringutest, 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 paklitakseel, 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. Tavapärast ei ole montelukasti annust vaja kohandada manustamisel koos gemfibrosiili või teiste tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega, kuid arst peab olema teadlik, et kõrvaltoimed võivad sageda/tugevned.

In vitro andmete põhjal ei eeldata kliiniliselt olulisi ravimi koostoimeid vähem tugevate CYP 2C8 inhibiitoritega (nt trimetoprim). Montelukasti manustamine koos itrakonooliga (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/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 pearinglust.

4.8 Kõrvaltoimed

Montelukasti on kliinilistes uuringutes hinnatud järgnevalt:

- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 4000-l täiskasvanul ning 15-aastasel ja vanemal astmahaigel
- 10 mg õhukese polümeerikattega tablette ligikaudu 400-l täiskasvanul ning 15-aastasel ja vanemal sesoonse allergilise riniidiga astmahaigel.
- 5 mg närimistablette ligikaudu 1750-l astmaga lapsel vanuses 6...14 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)
Närvisüsteemi häired	peavalu	peavalu
Seedetrakti häired	kõhuvalu	

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

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, depressioon, 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/hüpesteesia, krambid
Südame häired	Harv	palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja	Aeg-ajalt	ninaverejooks

mediastiinumi häired	Väga harv	Churg-Straussi sündroom (CSS) (vt lõik 4.4), kopsueosinofilia
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
<p>* 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 ($< 1/10\ 000$).</p> <p>† See esinenud kõrvaltoime, millest anti montelukasti saavatel patsientidel teada väga sageli, esines väga sageli ka kliinilistes uuringutes platseebot saanud patsientidel.</p> <p>‡ See esinenud kõrvaltoime, millest anti montelukasti saavatel patsientidel teada sageli, esines sageli ka kliinilistes uuringutes platseebot saanud patsientidel.</p> <p>§ Esinemissageduse kategooria: Harv</p>		

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 üleannustamiste 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, leukotrieni retseptorite antagonistid, ATC-kood: R03DC03

Toimemehhanism

Tsüsteinüüleukotrieenid (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) on tugevatoimelised põletikku soodustavad eikosanoidid, mis vabanevad erinevatest rakkudest sh nuumrakkudest ja eosinofiilidest. Need olulised proastmaatilised mediaatorid seonduvad tsüsteinüüleukotrieenide (CysLT) retseptoritega. CysLT tüüp 1 (CysLT1) retseptoreid 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. Leukotrieenvahendatud 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 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. Ühes iseseisvas uuringus vähendas ravi montelukastiga märkimisväärselt eosinofiilide arvu hingamisteedes (möödetuna rögest) ja perifeerses valgeveres.

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).

Teostati kliiniline uuring hindamaks montelukasti toimet sesoonse allergilise riniidi sümptomaatiliseks raviks täiskasvanud ja üle 15-aastastel astmaga patsientidel, kellel kaasvalt põhidiagnoosile esines ka sesoonne allergiline riniit. Selles uuringus manustati montelukasti 10-mg tablette 1 kord ööpäevas ning sellel rühmal leiti platseebot saanute rühmaga võrreldes statistiliselt oluline DRS-skoori (*Daily Rhinitis Symptoms-score*; Riniidi Ööpäevaste Sümptomite skoor) paranemine. *Daily Rhinitis Symptoms-score* on ninaga seotud päevase sümptomaatika (keskmine ninaturse, ninavoolus, aevastamine, nina sügelus) skoori ja öiste sümptomaatika (keskmine ninaturse ärkamisel, uinumiskeskkused, öised ärkamised) skoori keskmine. Üldine hinnang allergilise riniidi raskusele näitas nii patsientide kui arstide hinnagul märkimisväärset paremust võrreldes platseeboga. Astma seisundi muutumine ei olnud selle uuringu peamiste lõpp-punktide hulgas.

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_R 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-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 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.

Aspiriinile tundlike astmaatiliste patsientide, kes said samaaegselt inhaleeritavaid ja/või suukaudseid kortikosteroide, viis ravi montelukastiga, võrreldes platseeboga, märkimisväärselt astma kontrolli paranemiseni (FEV_1 muutus algväärtusest 8,55% vs -1,74% ja totaalse beetaagonistide kasutamise langus -27,78% vs 2,09% 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. 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} 2 tunni jooksul pärast manustamist. Keskmine bioaadavus suukaudsel manustamisel on 73% ning see langeb 63%-ni koosmanustamisel standardse toiduga.

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 edasistele inimese maksa mikroosomidega *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 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 teofüllüüni 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 mõõduvad. Toksilisuse nähud loomadega 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

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Pulbristatud tselluloos

Mikrokristalliline tselluloos

Kroskarmelloosnaatrium
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Titaandioksiid (E171)
Talk
Propüleenglükool
Raudoksiid, punane (E172)
Raudoksiid, kollane (E172)

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 blister, pakendi suurused 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 või 200 tabletti.

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

600008

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprillis 2020