

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Astmirex, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu (w postaci montelukastu sodowego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Białe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym znakiem „V” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astmirex jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających leków β -adrenomimetycznych są niezadowalające.

Astmirex 5 mg może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafili stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Astmirex jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, podawana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Astmirex należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ preparatu Astmirex na wskaźniki kontroli astmy występuje w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Należy zalecić pacjentom, aby kontynuowali stosowanie preparatu Astmirex zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Preparatu Astmirex nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest taka sama u pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie preparatu Astmirex zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu:

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie u pacjentów, u których w ostatnim okresie nie wystąpiły ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Stopień opanowania objawów astmy u pacjenta należy okresowo oceniać.

Stosowanie preparatu Astmirex w odniesieniu do innych metod leczenia astmy:

Podczas stosowania preparatu Astmirex jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej preparatem Astmirex (patrz punkt 4.4).

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nigdy nie należy stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować preparat krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów przyjmowanych doustnie w przypadku, gdy stosuje się je jednocześnie z montelukastem.

Rzadko, u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churg-Straussa często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churg-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjent z takimi objawami powinien być dokładnie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

Podczas stosowania montelukastu mogą wystąpić zmiany nastroju, myśli i zachowania samobójcze, w tym próby samobójcze.

Pacjenci z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, powinni nadal unikać przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków, zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i noretindron w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 2C8 i 2C9, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji leków, w tym gdy zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, ale lekarze powinni wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogółoustojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży i rozwój zarodka i (lub) płodu.

Po wprowadzeniu preparatu do obrotu na całym świecie rzadko zgłaszano występowanie wad rozwojowych (takich jak wady kończyn). Jednakże ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań leku w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem montelukastu a występowaniem tych wad.

Astmirex może być stosowany podczas ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

Astmirex może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niemniej jednak, pacjenci zgłaszali występowanie senności i zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201), (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz przez okres do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również w tej grupie pacjentów nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa po długotrwałym stosowaniu.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały wymienione w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz określoną terminologią działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko

Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja	Niezbyt często
	drżenie	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezja i (lub) hipostezja, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Straussa (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡]	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka [‡]	Często
	siniczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka [‡]	Często
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: Zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach klinicznych: Bardzo często ($\geq 1/10$), Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>[†] Działanie niepożądane zgłaszane jako Bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>[‡] Działanie niepożądane zgłaszane jako Częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu), e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących leczenia astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci oraz dawki nawet 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagonist receptoru leukotrienowego

Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofików. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 (CysLT1) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach znajdujących się w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofikach i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT zostały powiązane z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W przebiegu astmy, leukotrieny wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz zwiększoną lokalną migrację eozynofików. W przebiegu zapalenia błony śluzowej nosa, Cys LT uwalniane są z błony śluzowej nosa po na działanie alergenu, zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Test prowokacji donosowej z CysLT wykazał zwiększenie oporu oddechowego w jamie nosowej i nasilenie objawów zatkania nosa.

Montelukast jest związkami, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄.

Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β -agonisty. Montelukast powodował hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofików we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofików w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofików we krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV₁ (10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości

początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonistów (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmatycznych zarówno dziennych, jak i nocnych.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β -agonisty: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12 tygodni obserwacji w tym badaniu, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej w porównaniu z około 42% pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano taką samą odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyli pacjenci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z zastosowaniem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia β -agonistów i kortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia się objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie terapeutyczne osiągnięto po pierwszej dawce.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą o łagodnym nasileniu z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na dobę znamienne ($p < 0,001$) zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 i 2,34). Zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β -agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% (95% CI 16,9-44,1).

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie dawki doraźnie podawanych β -agonistów (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD). Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD

zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -2,8 (95% CI od -4,7 do -0,9). W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l (95% CI od -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła -2,2%, (95% CI od -3,7 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali betamimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Dla tego parametru średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wyniosła 2,7%, (95% CI od 0,9 do 4,5).
- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) wyniósł 1,38 (95% CI od 1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon, przy średniej różnicy pomiędzy grupami obliczonej metodą najmniejszych kwadratów wynoszącej 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonych przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11 %; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5 % FEV₁ mierzonych przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych powyżej badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie zużycia β-agonistów odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie. Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu preparatu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} jest osiągnięte w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%. Standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg C_{max} jest osiągnięte w ciągu 2 godzin po podaniu leku. Średnie C_{max} jest o 66% większe, natomiast C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki powlekane 10 mg.

Dystrybucja. Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków radioaktywnych po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

Biotransformacja. Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja. Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% dawki znakowanej radioaktywnie wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z wynikami oceny biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów. Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów wg klasyfikacji Child-Pugh).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce, po której narażenie ogólnoustrojowe jest >17 razy większe niż po dawce klinicznej. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (po których narażenie ogólnoustrojowe jest >232 razy większe niż po zazwyczaj stosowanej dawce klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż po stosowanej dawce klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc.

na dobę (po której narażenie ogólnoustrojowe jest 69 razy większej niż po zazwyczaj stosowanej dawce klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej po narażeniu ogólnoustrojowym 24 razy większym niż po zazwyczaj stosowanej dawce klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m²pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (po których narażenie jest około 200 razy większe niż po zazwyczaj stosowanej dawce klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 424)

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza

Kroskarmeloza sodowa

Aromat brzoskwiniowy identyczny z naturalnym (zawiera: maltodekstrynę, gumę arabską E 414, glikol 1,2-propylenowy E 1520 i brzoskwiniowe substancje aromatyczne identyczne z naturalnymi)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki pakowane są w blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w opakowaniach po 28, 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Temapharm Sp. z o.o
ul. Żwirki i Wigury 81
02-091 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14921

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

04.11.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.12.2013