

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spirokast, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4,8 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem 'M4' na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Spirokast jest wskazany do stosowania pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i doraźnie stosowanych krótko działających beta-agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli astmy.

Spirokast może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Spirokast jest również wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

Spirokast, 4 mg jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy należy podawać dzieciom pod nadzorem osoby dorosłej. Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, podawana wieczorem. Produkt Spirokast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki. Spirokast nie jest zalecany do stosowania w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Zalecenia ogólne:

Działanie terapeutyczne produktu Spirokast na wskaźniki kontroli astmy występuje w ciągu jednej doby. Pacjentów należy poinformować, aby kontynuowali przyjmowanie produktu Spirokast, zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia astmy.

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie ma danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka jest taka sama dla mężczyzn i kobiet.

Stosowanie produktu Spirokast zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną:

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważyć jedynie u pacjentów, u których ostatnio w wywiadzie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów w nocy częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeśli nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli astmy w trakcie leczenia po wystąpieniu napadu (zazwyczaj w ciągu miesiąca), należy rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego lub innego leku przeciwwzapalnego zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień kontroli astmy u pacjentów.

Stosowanie produktu Spirokast w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym:

Skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, wymagającym leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Należy ocenić stan pacjenta po 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. Jeśli reakcja na leczenie nie jest zadowalająca, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Stosowanie produktu Spirokast a inne metody leczenia astmy:

Podczas stosowania produktu Spirokast jako leku wspomagającego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem Spirokast (patrz punkt 4.4).

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone dla pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do odpowiedniego leku, zwykle stosowanego przez nich doraźnie. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego beta-agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie większej niż dotychczas liczby inhalacji krótko działającym beta-agonistą, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Nie ma danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów przyjmowanych doustnie podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń,

co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zazwyczaj, lecz nie zawsze, związane były ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem kortykosteroidów stosowanych doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego może wiązać się z wystąpieniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę, gdy u pacjentów wystąpią objawy eozynofilii, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilające się objawy płucne, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których występują takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Spirokast zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynodronem w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów przyjmujących 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 CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, 2C8 i 2C9, takimi jak fenytoina, fenobarbital oraz ryfampicyna.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego też nie oczekuje się, że montelukast będzie znacząco zmieniał 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 ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na ciążę ani na rozwój zarodka i płodu.

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących zastosowania leku w ciąży nie sugerują istnienia związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem montelukastu i występowaniem wad

rozwojowych (np. wad kończyn), rzadko opisywanych w skali całego świata po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Montelukast można stosować u matek karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, że montelukast wpływa na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże w bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów występowała senność lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany u pacjentów z astmą przewlekłą w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych
- tabletki do rozgryzania i zucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i zucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku były zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) przez pacjentów leczonych montelukastem i występowały 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)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			pragnienie

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania, przeprowadzonych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, trwających do 2 lat u dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały wymienione poniżej w tabeli, 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	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych ¹	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, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój, drżenie ²)	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	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	uczucie kołatania serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka ³ , nudności ³ , wymioty ³	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 ³	Często
	siniaczenie, 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 ³	Często
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często

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 ($< 1/10\ 000$).

¹ To działanie niepożądane zgłaszane było jako Bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.

² Częstość występowania: Rzadko.

³ Te działania niepożądane zgłaszane było jako Częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.

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

Nie ma dostępnych szczegółowych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W badaniach nad przewlekłą astmą, w których montelukast w dawkach do 200 mg na dobę podawano dorosłym pacjentom przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych pacjentom podawano lek w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, nie stwierdzono klinicznie znaczących działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych odnotowano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Obejmują one doniesienia dotyczące dorosłych i dzieci, którzy przyjęli dawkę 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości zanotowanych przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały: ból brzucha, senność, pragnienie, ból głowy, wymioty oraz nadpobudliwość psychoruchową.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu za pomocą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego.
Kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest substancją czynną podawaną doustnie o dużym powinowactwie i selektywności do receptora CysLT₁.

W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast podawany w małych dawkach wynoszących 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu dwóch godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez beta-agonistę nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu

z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych i u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej, poprawiając kliniczną kontrolę astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych pacjentów, montelukast podawany w dawce 10 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę porannej FEV₁ (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 10,4% w porównaniu do 2,7%), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min) oraz spowodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia beta-agonisty (zmiana w stosunku do wartości początkowej: -26,1% i o -4,6%). W ocenie pacjentów zmniejszenie nasilenia objawów astmy występujących w dzień i w nocy było istotnie większe niż w przypadku placebo.

Badania z udziałem dorosłych pacjentów wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV₁ względem wartości początkowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu odpowiednio o: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia beta-agonisty odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg dwa razy na dobę; z zastosowaniem komory inhalacyjnej), montelukast umożliwił uzyskanie szybszej odpowiedzi początkowej, chociaż w czasie 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał 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 beta-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź stwierdzono u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, badaniu z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast podawany w dawce 4 mg raz na dobę poprawiał wskaźniki kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało żadnego innego leczenia kontrolującego. Montelukast łagodził objawy występujące w ciągu dnia (w tym kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu oraz ograniczenie aktywności) i w nocy, w porównaniu z placebo. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał również zużycie beta-agonisty oraz kortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia się objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast liczba dni, w których nie wystąpiły objawy astmy, była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działanie terapeutyczne uzyskano po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu, kontrolowanym placebo, z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, chorych na astmę przewlekłą łagodną i z epizodami zaostrzenia choroby, montelukast podawany w dawce 4 mg raz na dobę, znacząco ($p \leq 0,001$) zmniejszył roczny wskaźnik częstości występowania epizodów zaostrzenia astmy (EE, ang. *exacerbation episodes*) w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,60 EE w porównaniu do 2,34 EE), [EE definiuje się jako ≥ 3 kolejne dni z występującymi w ciągu dnia objawami astmy, wymagającymi zastosowania beta-agonisty lub kortykosteroidów (doustnych lub wziewnych) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Odsetek zmniejszenia rocznego wskaźnika częstości występowania EE wynosił 31,9%, przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W badaniu, z grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat z astmą sporadyczną, ale bez astmy przewlekłej, leczenie montelukastem stosowano w okresie 12 miesięcy, podając lek w schemacie 4 mg raz na dobę lub w serii 12-dniowych kursów rozpoczynanych w momencie pojawienia się epizodu objawów sporadycznych. Nie obserwowano

istotnej różnicy między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a grupą placebo w zakresie liczby epizodów astmy kończących się napadem astmy, zdefiniowanych jako epizody astmy wymagające korzystania z usług opieki zdrowotnej, takich jak nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim, oddziale pomocy doraźnej lub szpitalu albo zastosowania kortykosteroidów w postaci doustnej, dożylniej czy domięśniowej.

W trwającym 8 tygodni badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znacząco poprawiał czynność 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 zużycia doraźnie podawanego beta-agonisty (odpowiednio o -11,7% i o +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy porównano skuteczność montelukastu i wziewnie podawanego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną i umiarkowaną. Wykazano, że montelukast nie był gorszy od flutykazonu pod względem procentowego zwiększania liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. astma rescue-free-days, RFDs), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Uśredniony z 12-miesięcznego okresu leczenia odsetek RFDs zwiększył się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast, a w grupie otrzymującej flutykazon z 60,9 do 86,7. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFDs, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca statystycznie (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), ale znajdowała się w granicach zdefiniowanych uprzednio jako „klinicznie nie gorsza”. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły także stopień kontroli astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV₁ zwiększył się z 1,83 l do 2,09 l w grupie otrzymującej montelukast, a w grupie otrzymującej flutykazon z 1,85 l do 2,14 l. Średnia różnica wartości FEV₁ między badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ w stosunku do wartości początkowej i wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których zastosowano beta-agonistę, zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie otrzymującej montelukast i z 38,5 do 12,8 w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, dla odsetka dni, w których stosowano beta-agonistę, była znacząca: 2,7 przy 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (napad astmy jest definiowany jako okres zaostrzenia astmy, wymagający zastosowania doustnych steroidów, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji) wynosił 32,2 w grupie otrzymującej montelukast i 25,6 w grupie otrzymującej flutykazon; iloraz szans (95% CI) był istotny: równy 1,38 (1,04, 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy o działaniu ogólnym (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie otrzymującej montelukast i 10,5% w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła 7,3% przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem dorosłych pacjentów stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu do 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem, wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano również w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie

wartości FEV₁ wynosiło 18,27% w porównaniu do 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami (dawkowanie raz na dobę).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych pacjentów po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte po trzech godzinach od podania (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na dostępność biologiczną po podaniu doustnym ani na C_{max}. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekana 10 mg podawano niezależnie od pory spożywania posiłków.

U dorosłych pacjentów po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} jest osiągnięte po dwóch godzinach od podania. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek zmniejsza ją do 63%.

Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat, C_{max} jest osiągnięte po 2 godzinach od podania. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, podczas gdy średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u pacjentów dorosłych otrzymujących tabletkę 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania przeprowadzone na szczurach z użyciem znakowanego promieniotwórczo montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia znakowanego promieniotwórczo związku po 24 godzinach po podaniu dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci, stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym są niewykrywalne.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 i 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że itrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych osób otrzymujących montelukast w dawce 10 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby, terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie działają hamująco na izoenzymy 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych pacjentów wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego promieniotwórczo montelukastu 86% promieniotwórczości wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a < 0,2% wykryto w moczu. W połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, dane wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalane prawie wyłącznie z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na fakt, iż montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, przyjmuje się, że dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Nie ma danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (> 9 w skali Childa-Pugha).

Po podaniu dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Działania tego nie stwierdzano podczas stosowania zalecanej dawki, wynoszącej 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przeprowadzonych na zwierzętach obserwowano przemijające, niewielkie zmiany parametrów biochemicznych w surowicy krwi: aktywności ALAT, stężenia glukozy, fosforu i trójglicerydów. Objawami działania toksycznego u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Wystąpiły one po podaniu dawek powodujących > 17 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane występowały po zastosowaniu dawek większych od 150 mg/kg mc. na dobę (> 232 razy większa ekspozycja ogólnoustrojowa niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawek klinicznych. W badaniu płodności przeprowadzonym u samic szczurów z zastosowaniem dawki 200 mg/kg mc. na dobę (> 69 razy większa ekspozycja ogólnoustrojowa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) odnotowano nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach przeprowadzonych na królikach obserwowano zwiększenie częstości występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt przy ekspozycji ogólnoustrojowej >24 razy większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie zaobserwowano nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

Nie stwierdzono zgonów po jednorazowym podaniu doustnym montelukastu sodowego w dawkach do 5 000 mg/kg mc. (maksymalna badana dawka) u myszy i szczurów (odpowiednio 15 000 mg/m² pc. i 30 000 mg/m² pc. u myszy i szczurów). Dawka ta jest 25 000 razy większa od zalecanej dawki dobowej u dorosłych pacjentów (zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

Montelukast nie wykazuje działania fototoksycznego u myszy podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym przy dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa w przybliżeniu > 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

Montelukast nie wykazał działania mutagennego w badaniach *in vitro* i *in vivo*, ani działania rakotwórczego u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460i)

Mannitol (E 421)

Krospowidon (typ B)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Hydroksypropyloceluloza (E 463)

Disodu edetynian (E 386)
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Talk (E 553b)
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Nylon/Aluminium/PVC/Aluminium.
Wielkość opakowania: 28, 56, 98 tabletek.

Pojemnik z HDPE z wieczkiem PP, zawierającym środek pochłaniający wilgoć.
Wielkość opakowania: 28, 56, 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Prague 10, Republika Czeska.

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Spirokast, 4 mg: Pozwolenie nr: 17334

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 września 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10/2013