

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Spirokast, 10 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

### 4. SZCZEGÓLNE 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.

U pacjentów z astmą oskrzelową Spirokast stosowany w leczeniu astmy może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawką dla pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i jednoczesnym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletki 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem.

Spirokast można przyjmować niezależnie od posiłków.

#### 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 w podeszłym wieku ani 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 a inne metody leczenia astmy  
Spirokast można dołączyć do wcześniej stosowanego leczenia.

#### Wziewne kortykosteroidy:

Leczenie produktem Spirokast można stosować jako leczenie wspomagające u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i stosowanych w razie potrzeby krótko działających beta-agonistów nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy. 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.

Leczenie montelukastem nie zwalnia pacjentów z astmą aspirynową z konieczności unikania stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Spirokast zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

### **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 w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 pacjentów w wieku 15 lat i starszych z astmą i z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku były zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) przez pacjentów z astmą 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)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

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.

#### 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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup> )	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	zawroty głowy, senność, parestezja i (lub) hipoestezja, napady drgawkowe	Niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	uczucie kołatania serca	Rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	biegunka <sup>3</sup> , nudności <sup>3</sup> , wymioty <sup>3</sup>	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	wysypka <sup>3</sup>	Często
	siniażenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	gorączka <sup>3</sup>	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 ( $< 1/10\ 000$ ).

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

<sup>2</sup> Częstość występowania: Rzadko.

<sup>3</sup> 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 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 ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) 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). Receptory CysLT typu-1 ( $CysLT_1$ ) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofilach i komórkach macierzystych szpiku). CysLT związane są z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie leukotrieny wywołują między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT uwalniane są z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej jak i późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Przeprowadzony test wewnątrznosowej prowokacji CysLT wykazał nasilenie niedrożności przewodów nosowych i objawów zatkania nosa.

Montelukast jest substancją czynną podawaną doustnie o dużym powinowactwie i selektywności do receptora  $CysLT_1$ .

W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast podawany w małych dawkach wynoszących 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem  $LTD_4$ . 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 plwocinie) i 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  $FEV_1$  (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 FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastu 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 umożliwiał 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 FEV<sub>1</sub>: odpowiednio: 7,49% i o 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 FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź stwierdzono u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Badanie kliniczne przeprowadzono w celu oceny skuteczności montelukastu w objawowym leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów w wieku 15 lat i starszych, chorych na astmę ze współistniejącym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W tym badaniu montelukast w postaci tabletek 10 mg podawany raz na dobę wykazał statystycznie znaczącą poprawę w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa, w porównaniu z placebo. Wynik w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wartością średnią dla objawów zapalenia błony śluzowej nosa występujących w ciągu dnia (średnia zatkania nosa, wodnistej wydzieliny z nosa, kichania, swędzenia nosa) oraz w nocy (średnia zatkania nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy). W porównaniu z placebo, ogólna ocena alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa przez pacjentów i lekarzy uległa znaczącej poprawie. Ocena skuteczności leczenia astmy nie była głównym celem tego badania.

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 FEV<sub>1</sub> 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 trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem dorosłych pacjentów stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu do 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem, wynosił 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 FEV<sub>1</sub> wynosiło 18,27% w porównaniu do 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> 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 osiągane 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 powlekaną 10 mg podawana była niezależnie od pory spożywania posiłków.

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

### 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 te 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/m<sup>2</sup> pc. i 30 000 mg/m<sup>2</sup> 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

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Kroskarmeloza sodowa  
Disodu edetynian  
Magnezu stearynian

#### Otoczka

Hypromeloza  
Hydroksypropyloceluloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 17336

## **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