

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmenol PPH, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego (10,40 mg).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, laktoza jednowodna.

Każda tabletką zawiera 89,03 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną lub umiarkowaną, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających β -agonistów.

U pacjentów z astmą oskrzelową, u których montelukast jest stosowany w leczeniu astmy, łagodzi on również objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletką powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie. Montelukast można przyjmować niezależnie od posiłków.

Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu Asmenol PPH zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Produktu Asmenol PPH nie należy stosować jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które zawierają tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak

danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla kobiet i mężczyzn.

Stosowanie produktu Asmenol PPH w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Asmenol PPH można dołączyć do aktualnego schematu leczenia pacjenta.

Wziewne kortykosteroidy:

Asmenol PPH można stosować jako lek pomocniczy u pacjentów, u których stosowanie wziewnych kortykosteroidów i doraźnie stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia właściwej kontroli klinicznej astmy. Produktem Asmenol PPH nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Asmenol PPH 10 mg, tabletki powlekane nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asmenol PPH 10 mg, tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat. Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat. Granulat 4 mg jest przeznaczony dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

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

Pacjentów należy poinformować, aby nigdy nie stosowali montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych 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 wystąpienia tego zespołu niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Pomimo tego, że związek przyczynowy ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został ustalony, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany u nich schemat leczenia.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, należy unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego lub innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zgłaszano zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Asmenol PPH (patrz punkt 4.8). Pacjenci i lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym. Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian. Lekarze przepisujący lek powinni dokładnie ocenić ryzyko i korzyści wynikające z dalszego leczenia produktem leczniczym Asmenol PPH, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Produkt zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach dotyczących interakcji leków montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynodronem 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 izoenzymu 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* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczące interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa 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 cytochromu CYP 2C8 i w mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniach klinicznych nad interakcjami montelukastu i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP2C8 i 2C9), gemfibrozyl zwiększał układową ekspozycję montelukastu 4,4-krotnie. Dostosowanie dawki montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi inhibitorami CYP 2C8 nie jest konieczne, ale lekarz powinien być świadomy możliwości nasilenia działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, nie przewiduje się wystąpienia ważnych klinicznie interakcji ze słabszymi inhibitorami cytochromu CYP 2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie zwiększało znacząco ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na ciążę oraz rozwój zarodka i (lub) płodu.

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących ciąży nie sugerują związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano w skali całego świata po wprowadzeniu leku do obrotu.

Asmenol PPH można stosować w czasie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Montelukast może być stosowany przez matki karmiące piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Montelukast nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4 000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą,
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg w grupie około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą.

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

| Klasyfikacja układów i narządów | Pacjenci dorośli i młodzież 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 | |

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

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu montelukastu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, stosując odpowiednią terminologię działań niepożądanych. Kategorie częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

| Klasyfikacja układów i narządów | Działania 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 reakcje anafilaktyczne | Niezbyt często |
| | Nacieki eozynofilowe w wątrobie | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia psychiczne | Nieprawidłowe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie [§]) | Niezbyt często |
| | Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci | Rzadko |
| | Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia układu nerwowego | Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, drgawki | Niezbyt często |
| Zaburzenia serca | Kołatanie serca | Rzadko |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa | Niezbyt często |
| | Zespół Churga-Strauss (<i>ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS</i>) (patrz punkt 4.4) | Bardzo rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Eozynofilia płucna | Bardzo rzadko |
| | Biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡] | Często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | Suchość w jamie ustnej, niestrawność | Niezbyt często |
| | Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT) | Często |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby) | Bardzo rzadko |
| | Wysypka [‡] | Często |
| | Siniaczenie, pokrzywka, świąd | Niezbyt często |
| | Obrzęk naczynioruchowy | Rzadko |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy | Bardzo rzadko |
| | Bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Gorączka [‡] | Często |
| | Astenia/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk | Niezbyt często |

* Częstość występowania: określono dla każdego działania niepożądanego na podstawie danych z badań 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 ($< 1/10\ 000$).

† To działanie niepożądane zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.

‡ To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.

§ Częstość występowania: rzadko

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

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy, których 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, nie stwierdzono 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 tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane.

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadpobudliwość.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora leukotrienowego, kod ATC: R03DC03

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinyłowe (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 cysteinyłowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 (CysLT₁) występują w drogach oddechowych u ludzi (m.in. w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym granulocytach kwasochłonnych i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT są związane z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i napływ granulocytów kwasochłonnych. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Przeprowadzony test prowokacji wewnątrznosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych i nasilenie objawów niedrożności nosa.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkem aktywnym, 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 od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że leczenie montelukastem zamiennie zmniejszało liczbę eozynofili w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 (zmiana o 10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty (zmiana odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β -agonisty: odpowiednio o -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 początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, 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; taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym, 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 występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i objawów występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny pacjentów i lekarzy, poprawa objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była znacząca, w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była nadrzędnym celem tego badania.

W 8-tygodniowym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego w porównaniu z placebo (zmiana względem wartości początkowej: FEV₁ 8,71% vs. 4,16%; poranny PEF 27,9 l/min vs. 17,8 l/min) oraz zmniejszał zużycie β-agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% vs. +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (ang. *exercise-induced bronchoconstriction*, EIB). Maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wyniosło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu z 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. To działanie utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 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 oddzielającego kolejne dawki (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β-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 po podaniu 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 podaniu doustnym.

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 na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg lek osiąga C_{max} w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

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 promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia związków promieniotwórczych po 24 godzinach po podaniu dawki leku były minimalne we wszystkich pozostałych 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 były nieoznaczalne.

Izoenzym 2C8 układu cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo w jego metabolizmie mogą mieć minimalny udział izoenzymy 3A4 i 2C9, chociaż itrakonazol (inhibitor izoenzymu 3A4) nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych dorosłych osób otrzymujących 10 mg montelukastu na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej ustalono, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 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 dawki znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej 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 parametrów biochemicznych, takich jak: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawkach, przy których ekspozycja ogólnoustrojowa była >17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa >232-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest ponad 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa >69-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej przy ekspozycji ogólnoustrojowej >24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych

nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka zwierząt.

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

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

Montelukast nie wykazywał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* ani nie działał rakotwórczo u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hydroksypropyloceluloza
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 28 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18480

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.01.2017 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.09.2019 r.