

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Monkasta, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg montelukastu (w postaci montelukastu sodowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 81,94 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Tabletki powlekane mają kolor morelowy, są okrągłe, lekko dwustronnie wypukłe ze ściętymi krawędziami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Monkasta wskazany jest jako lek dodatkowy w leczeniu u pacjentów z przewlekłą astmą od łagodnej do umiarkowanej, u których nie udaje się uzyskać wystarczającej kontroli objawów astmy za pomocą wziewnych kortykosteroidów, i u których, doraźne stosowanie krótko działających beta-agonistów nie daje wystarczającej klinicznej kontroli objawów astmy. U pacjentów z astmą, u których produkt leczniczy Monkasta jest stosowany w leczeniu astmy, może on również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka u dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i towarzyszącym jej sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa to jedna tabletki 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem.

Ogólne zalecenia

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Monkasta na parametry kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia.

Produkt leczniczy Monkasta można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłków.

Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu leczniczego Monkasta zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia astmy.

Produktu leczniczego Monkasta nie należy przyjmować jednocześnie z innymi lekami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Leczenie produktem leczniczym Monkasta a inne metody leczenia astmy

Produkt leczniczy Monkasta można dołączyć do dotychczas stosowanego schematu leczenia.

Kortykosteroidy wziewne:

Produkt leczniczy Monkasta można stosować jako lek uzupełniający u pacjentów, u których stosowanie innych leków, takich jak wziewne kortykosteroidy oraz doraźnie stosowanych krótko działających β -agonistów, nie zapewnia odpowiedniej kontroli astmy. Nie należy nagle zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem leczniczym Monkasta (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować produktu leczniczego Monkasta, 10 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności leczenia montelukastem 10 mg tabletki powlekane u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat. Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku od 2 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

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 zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. W razie ostrego napadu astmy, należy zastosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego wziewnego β -agonisty, pacjent powinien niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych lub doustnych.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas równoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych lekami przeciwastmatycznymi, w tym montelukastem, może wystąpić układowa eozynofilia, czasem z klinicznymi objawami zapalenia naczyń, odpowiadającymi zespołowi Churga-Strauss, często leczonemu kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia doustnymi kortykosteroidami. Chociaż związek przyczynowy związany ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został ustalony, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów takie objawy, jak eozynofilia, wysypka związana z zapaleniem naczyń, zaostrzenie objawów płucnych, powikłania sercowe i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których

wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać, a zastosowany u nich schemat leczenia poddać ocenie.

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

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym zgłaszano u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Monkasta (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 Monkasta, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Ważne informacje o niektórych składnikach produktu leczniczego

Monkasta zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w tabletkę powlekanej, 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 interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyl estradiolu z noretyndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital, pole powierzchni pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ponieważ 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 i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat testowy z grupy produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie jest inhibitorem CYP 2C8 *in vivo*. Zatem nie przewiduje się, aby montelukast znacząco zmieniał metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest substratem dla CYP 2C8 oraz w mniejszym stopniu również dla 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji montelukastu z gemfibryzolem (inhibitorem zarówno CYP 2C8 jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększał układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane rutynowe dostosowanie dawki montelukastu przy jednoczesnym podawaniu gemfibryzolu lub innego silnego inhibitora CYP 2C8, jednakże lekarz powinien wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in-vitro* nie oczekuje się klinicznie znaczących interakcji 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 na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i płodu.

Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych dotyczących stosowania montelukastu w czasie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Produkt leczniczy Monkasta można stosować w ciąży jedynie wtedy, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast i (lub) jego metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Produkt leczniczy Monkasta można stosować u kobiet karmiących piersią jedynie wtedy, 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. Jednak pacjenci zgłaszali występowanie senności i zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych w następujący sposób:

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

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku były zgłaszane często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z astmą, leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli pacjenci i młodzież w wieku 15 lat i starsza (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	bóle głowy	bóle głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	bóle brzucha	

Profil bezpieczeństwa nie zmienił się podczas długotrwałego stosowania (do 2 lat u osób dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat) w ramach badań klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu leku do obrotu wymienione są w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów z uwzględnieniem terminologii właściwej dla działań

niepożądanych. Częstość działań niepożądanych określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych†
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	zwiększona skłonność do krwawień
	Bardzo rzadko	trombocytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
	Bardzo rzadko	nacieki eozynofilowe w wątrobie
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	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§)
	Rzadko	zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci, tiki
	Bardzo rzadko	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsyjne, zacinanie się w mowie
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	zawroty głowy, senność, parestezja, hipostezja, napady drgawkowe
Zaburzenia serca	Rzadko	kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	krwawienie z nosa
	Bardzo rzadko	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS), patrz punkt 4.4
	Bardzo rzadko	eozynofilia płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡
	Niezbyt często	suchość w jamie ustnej, niestrawność
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)
	Bardzo rzadko	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka‡
	Niezbyt często	siniaczenie, pokrzywka, świąd
	Rzadko	obrzęk naczynioruchowy
	Bardzo rzadko	rumień guzowaty, rumień

		wielopostaciowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	mimowolne oddawanie moczu u dzieci
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	gorączka†
	Niezbyt często	osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk
<p>* Kategoria częstości: Zdefiniowana dla każdej reakcji niepożądaney według częstości występowania zgłoszonej w bazie danych 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 ($< 1/10,000$).</p> <p>† Działanie niepożądane zgłaszane jako bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>‡ Działanie niepożądane zgłaszane jako częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>§ Kategoria częstości: Rzadko</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

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 nad przewlekłą astmą, w których montelukast podawano w dawkach do 200 mg/dobę pacjentom przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkoterminowych w dawkach do 900 mg/dobę przez około tydzień, nie stwierdzono istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu i w badaniach klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych oraz dzieci i dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg masy ciała u 42-miesięcznego dziecka). Wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych u tych pacjentów były zgodne z profilem bezpieczeństwa u dorosłych, jak i dzieci. W większości opisywanych przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane.

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane zgodne były z profilem bezpieczeństwa montelukastu, i obejmowały: ból brzucha, senność, pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierną aktywność psychoruchową.

Leczenie przedawkowania

Brak szczegółowych dostępnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych, do stosowania ogólnego, antagoniści receptora leukotrienowego. Kod ATC: R03DC03.

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofili. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptor CysLT typu I (CysLT₁) występuje w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach) oraz innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofile i pewne szpikowe komórki macierzyste). CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego nieżytu nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i napływ eozynofili. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen podczas zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji i są związane z objawami alergicznego nieżytu nosa. Wykazano, że wewnątrznosowe oddziaływanie CysLT wykazuje zwiększenie oporu w przewodach nosowych z objawami niedrożności nosa. .

Działania farmakodynamiczne

Montelukast jest substancją czynną po podaniu doustnym o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT₁.

W badaniach klinicznych montelukast hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄ w dawkach tak małych jak 5 mg. Rozszerzenie oskrzeli obserwowane było w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli po prowokacji antygenem. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę eozynofili we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszyło liczbę eozynofili w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie i krwi obwodowej, jednocześnie powodując kliniczną poprawę kontroli astmy).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych, montelukast podawany w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę porannego FEV₁ (zmiana o 10,4% vs 2,7% w porównaniu z wartościami początkowymi), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 L/min w porównaniu z wartościami początkowymi) i znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana o -26,1% vs -4,6% w porównaniu z wartościami początkowymi). Poprawa w zakresie dokonywanej przez pacjenta oceny dziennych i nocnych objawów astmy była znacząco większa niż w przypadku stosowania placebo.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklometazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklometazonu, odpowiednio dla FEV₁ o 5,43% vs 1,04%; zużycie β-agonisty odpowiednio o -8,70% vs 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 µg dwa razy na dobę przez dozownik ciśnieniowy), montelukast powodował szybszą początkową odpowiedź, jednak w 12-tygodniowym badaniu, beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła odpowiednio dla FEV₁ 7,49% vs 13,3%; zużycie β-agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%). Jednakże, w porównaniu z beklometazonem, duży odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągał podobną odpowiedź kliniczną (np. 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, jednocześnie taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Badanie kliniczne przeprowadzono w celu oceny skuteczności montelukastu w objawowym leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych pacjentów i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą, u których jednocześnie występuje sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. W tym badaniu montelukast w postaci tabletek 10 mg, podawany raz na dobę w porównaniu z placebo powodował statystycznie znaczącą poprawę w punktowej ocenie występujących w ciągu doby objawów zapalenia błony śluzowej nosa. Punktowa ocena występujących w ciągu doby objawów zapalenia błony śluzowej nosa to średnia z wyniku oceny punktowej objawów występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) oraz wyniku oceny punktowej objawów występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny lekarzy i pacjentów zmniejszenie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa było znaczące w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

W 8-tygodniowym badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast podawany w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znacząco poprawił czynność układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% vs 4,16% w porównaniu z wartością początkową; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min vs 17,8 l/min w porównaniu z wartością początkową) oraz zmniejszał zużycie beta-agonisty stosowanego doraźnie (odpowiednio o -11,7% vs +8,2% w porównaniu z wartością początkową).

W 12-tygodniowym badaniu u osób dorosłych wykazano znaczące zmniejszenie skurczu oskrzeli wywołanego wysiłkiem (ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB) (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast i 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wartości FEV₁ do zawartych w zakresie 5% początkowego FEV₁ wynosił odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały okres 12-tygodniowego badania. Zmniejszenie EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (maksymalne zmniejszenie FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wartości FEV₁ do zawartych w zakresie 5% początkowego FEV₁ wynosił odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku oceniano przed podaniem kolejnej dawki leku przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą i z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, znacznie poprawiło stopień kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74% względem wartości początkowych i zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty o -27,78% i 2,09% względem wartości początkowych).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągnęte jest po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Biodostępność po podaniu doustnym i C_{max} nie ulegają zmianie po spożyciu standardowego posiłku. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg, C_{max} osiągnęte jest w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po standardowym posiłku.

Dystrybucja

Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wykazały jego minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto,

stężenia leku znakowanego radioaktywnie po 24 godzinach od podania dawki, były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast jest intensywnie metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych, stężenie metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym było nieoznaczalne, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Ponadto CYP 3A4 i 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że itrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmienia parametrów farmakokinetycznych montelukastu u zdrowych osób, które otrzymywały codziennie 10 mg montelukastu. Na podstawie wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby można stwierdzić, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromów P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym montelukastu jest minimalny.

Wydalenie

U zdrowych dorosłych osób klirens osoczowy montelukastu wynosi średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dniowej zbiórki, a <0,2% w moczu. W połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, dane te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie z żółcią.

Stosowanie w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w wieku podeszłym lub u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20- i 60-krotnie większych od dawki zalecanej dla dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u zwierząt obserwowano niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych: aktywności ALAT, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksyczności u zwierząt było: zwiększone wydzielanie śliny, objawy żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia elektrolitowe. Występowały one po zastosowaniu dawek, po których narażenie ogólnoustrojowe było >17-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe >232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność i zdolność do rozrodu przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż zwykle stosowana dawka lecznicza. W badaniu płodności samic szczura obserwowano nieznaczne zmniejszenie masy urodzeniowej noworodków po dawce 200 mg/kg mc./dobę (narażenie ogólnoustrojowe >69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia, w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt, przy narażeniu ogólnoustrojowym >24-krotnie większym niż podczas stosowania dawek klinicznych. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

Po jednorazowym podaniu doustnym montelukastu sodowego w maksymalnej badanej dawce do 5000 mg/kg mc. nie stwierdzono zgonów myszy i szczurów (15 000 mg/m² pc. i 30 000 mg/m² pc., odpowiednio u myszy i u szczurów). Taka dawka odpowiada dawce 25 000-krotnie większej od

zalecanej dawki dobowej dla dorosłego człowieka (zakładając, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

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

Montelukast nie miał działania mutagennego w testach *in vitro* i *in vivo* ani też działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Cellaktoza o składzie:

Laktoza jednowodna

Celuloza, proszek

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Orange 03H32599 o składzie:

Hypromeloza 6 cP (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

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

Bliстер (OPA/Alu/PVC//Alu), wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 lub 200 tabletek powlekanych w pudełku tekturowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14987

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.10.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.11.2019