

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Medreg, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 4 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: aspartam (E 951) 1,2 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia

Jasnoróżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym „I” po jednej stronie i „112” z drugiej strony.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Medreg, tabletki do rozgryzania i żucia są wskazane pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających  $\beta$ -mimetyków są niezadowalające.

Montelukast Medreg, tabletki do rozgryzania i żucia mogą również stanowić alternatywę dla małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast Medreg, tabletki do rozgryzania i żucia są również wskazane w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Ten produkt leczniczy należy podawać dzieciom pod nadzorem osób dorosłych. Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

##### *Zalecenia ogólne*

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie montelukastu należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest taka sama, niezależnie od płci.

*Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu*

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu, jako leczenia alternatywnego zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy kolejnymi epizodami. Jeśli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjentów.

*Stosowanie montelukastu w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny*

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi. Stan pacjentów należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

*Leczenie montelukastem a inne metody leczenia astmy*

Podczas stosowania montelukastu jako leku pomocniczego do wziewnych glikokortykosteroidów, nie należy nagle zastępować glikokortykosteroidów wziewnych montelukastem (patrz punkt 4.4).

Montelukast Medreg 10 mg, tabletki powlekane wskazane są do stosowania u dorosłych w wieku 15 lat i starszych.

*Dzieci i młodzież*

Nie stosować montelukastu, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia, u dzieci poniżej 2 roku życia. Bezpieczeństwo i skuteczność montelukastu, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia, nie zostało ustalone u dzieci poniżej 2 roku życia.

Dla dzieci w wieku 6 do 14 lat są dostępne tabletki 5 mg do rozgryzania i żucia.

Droga podania

Tabletki powinny być przeżute przed połknięciem.

Montelukast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

### **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, że nie wolno stosować montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp odpowiedniego leku do zwykle stosowanego przez nich doraźnie. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko

działający wziewny  $\beta$ -mimetyk. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działających  $\beta$ -mimetyków, pacjenci powinni jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z klinicznymi objawami zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, związane były ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem glikokortykosteroidów doustnych. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z wystąpieniem zespołu Churga-Straussa. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których występują takie objawy, należy ponownie przebadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie zmienia konieczności unikania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych u chorych na astmę wrażliwych na kwas acetylosalicylowy.

Produkt ten zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci z fenyloketonurią muszą wiedzieć, że każda tabletką do rozczywania i żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 0,674 mg fenyloalaniny na dawkę.

#### **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 produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynodronem w proporcji 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital, pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9, dlatego 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 dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat testowy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych 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

##### Stosowanie w czasie ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu. Ograniczona ilość danych pochodzących z baz danych dotyczących zastosowań leku w ciąży nie sugerują istnienia związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu i występowaniem wad rozwojowych (tj. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu. Montelukast można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

##### Stosowanie w okresie laktacji

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Montelukast może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

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

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

U pacjentów z astmą sporadyczną montelukast oceniano w następującym badaniu klinicznym:

- granulatu oraz tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 1038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane były zgłaszane często (>1/100 do <1/10) u pacjentów leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Dorośli pacjenci w wieku 15 lat i starsi</b> (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	<b>Dzieci w wieku od 6 do 14 lat</b> (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	<b>Dzieci w wieku od 2 do 5 lat</b> (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	ból głowy	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha		ból brzucha
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			wzmoczone pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych u 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 leku.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również w tej grupie pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku do obrotu zostały wymienione w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, z zastosowaniem właściwej terminologii działań niepożądanych. Kategorie częstości występowania oszacowano opierając się na odpowiednich badaniach klinicznych.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane</b>	<b>Kategoria częstości występowania*</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	infekcje 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	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drzenieś)	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	omamy, splątanie, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, hipoestezje, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Straussa ( <i>Churg-Strauss Syndrome, CSS</i> , patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT),	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka‡	Często
	siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, ból mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka <sup>‡</sup>	Często
	osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk,	Niezbyt często
<p>*Kategoria częstości występowania: zdefiniowana dla każdego działania niepożądanego na podstawie częstości występowania odnotowanej w bazie danych badań klinicznych: Bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), Często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>), Niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), Rzadko (<math>\geq 1/10,000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>), Bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10,000</math>).</p> <p><sup>†</sup>To działanie niepożądane, które określono jako występujące bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast, występowało również bardzo często w grupie placebo w badaniach klinicznych.</p> <p><sup>‡</sup>To działanie niepożądane, które określono jako występujące często u pacjentów otrzymujących montelukast, występowało również często w grupie placebo w badaniach klinicznych.</p> <p><sup>§</sup>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: Departament 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 montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz tak dużej dawki jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane.

#### Objawy przedawkowania

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

#### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak informacji na temat leczenia w przypadku przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest eliminowany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Antagonista receptora leukotrienowego.

**Kod ATC:** R03D C03

#### Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofików. Te ważne mediatory

sprzyjające rozwojowi astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje dotyczące dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ eozynofiliów.

### Farmakodynamika

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast już w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD4. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem  $\beta$ -mimetyku 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 eozynofiliów w krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofiliów w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofiliów w krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą kontroli astmy.

### Skuteczność i bezpieczeństwo

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 10,4% w porównaniu do 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana 24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz spowodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia  $\beta$ -mimetyków (-26,1% w porównaniu do -4,6% względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą 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 glikokortykosteroidami wziewnymi (procentowa zmiana FEV1 w porównaniu do wartości wyjściowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu wynosiła odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia  $\beta$ -mimetyku: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200  $\mu$ g dwa razy na dobę, dozownik z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 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  $\beta$ -mimetyków: 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, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (glikokortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub w nebulizacji). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności) i w nocy. Ponadto w grupie przyjmującej montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia  $\beta$ -mimetyków i glikokortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia objawów astmy.

U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po pierwszej dawce.

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

W kontrolowanym placebo badaniu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą sporadyczną, nie z przewlekłą, leczenie prowadzono przez 12 miesięcy, z zastosowaniem schematu dawkowania 4 mg raz na dobę lub serii 12 dniowych kursów leczenia, z których każdy rozpoczynano w momencie pojawienia się epizodu objawów sporadycznych. Nie zaobserwowano istotnej różnicy pomiędzy grupą pacjentów leczonych montelukastem w dawce 4 mg na dobę a grupą placebo w liczbie epizodów astmy zakończonych napadem astmy, definiowanym jako epizod astmy wymagający skorzystania z pomocy medycznej, takiej jak niezaplanowana wizyta u lekarza, wezwanie pogotowia, pobyt w szpitalu lub leczenie glikokortykosteroidami w postaci doustnej, dożylniej lub domięśniowej.

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

W badaniu trwającym 12 miesięcy z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, w którym porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy, wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. rescue-freedays, RFD), co było głównym punktem końcowym. Po 12 miesiącach leczenia procentowa średnia RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem zwiększenia procentowej wartości RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie (-2,8 z 95% CI: -4,7; -0,9), ale utrzymywała się we wstępnie zdefiniowanych granicach jako klinicznie nie gorsza. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędnych kryteriów oceny.

- FEV1 zwiększyła się z 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV1 pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l (przy 95% CI: -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV1 od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej FEV1 wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV1 od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła -2,2% (95% CI: -3,7 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali  $\beta$ -mimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie odsetka dni, w których pacjenci stosowali  $\beta$ -mimetyki, obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła 2,7% (95% CI: 0,9 do 4,5).
- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako okresowe zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wizyty u lekarza, zgłoszenia się do izby przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (z 95% CI) był istotny statystycznie i wyniósł 1,38 (1,04, 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8 w grupie leczonej montelukastem i 10,5 w grupie



przyjmującej flutykazon, przy średniej różnicy między grupami obliczonej metodą najmniejszych kwadratów wynoszącej 7,3% (95% CI: 2,9 do 11,7).

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

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne glikokortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV1 odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia  $\beta$ -mimetyków odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

## 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 ( $C_{max}$ ) jest osiągnięte po 3 godzinach ( $T_{max}$ ). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na wartość  $C_{max}$  po doustnym podaniu leku. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg,  $C_{max}$  jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

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

### Dystrybucja

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

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz 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. Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2,

2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

### Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu 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 wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

### Stosowanie w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Child-Pugh).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u 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 dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce >17 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka >232 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki do 24 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada dawce >69 razy większej niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do grupy kontrolnej dla dawki większej >24 razy niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydalany z mlekiem u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m<sup>2</sup> u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (zakładając masę ciała pacjenta 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka około >200 razy większa niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Aspartam (E 951)  
Magnezu stearynian  
Aromat wiśniowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki pakowane są w blistry Aluminium/PVC/Aluminium/OPA w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 56, 60, 70, 80, 84, 90, 98, 100, 120, 140, 200 tabletek do rozgryzania i żucia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Medreg s.r.o  
Krčmářovská 223/33  
196 00 Praga  
Republika Czeska

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**