

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Bluefish, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 1,6 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „MOK 4” po jednej stronie i „PHD471” po drugiej.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Bluefish wskazany jest w leczeniu astmy jako lek pomocniczy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Montelukast Bluefish może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u dzieci, które nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

Montelukast Bluefish jest również wskazany w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku 2 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U dzieci produkt leczniczy powinien być stosowany pod nadzorem osoby dorosłej. Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest 1 tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg do raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, produkt Montelukast Bluefish należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki. Dla dzieci, które mają problemy w zażywaniu tabletki do rozgryzania i żucia, dostępna jest postać – granulat (patrz ChPL produktu zawierającego montelukast sodowy w postaci granulatu). Montelukast Bluefish w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Lecznicze działanie produktu Montelukast Bluefish na parametry kontroli astmy występuje w ciągu jednej doby. Należy wyjaśnić pacjentom, że powinni kontynuować stosowanie produktu Montelukast Bluefish nawet wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia objawów astmy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie produktu Montelukast Bluefish zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów należy rozważyć jedynie u tych dzieci z przewlekłą astmą łagodną, u których nie wystąpiły ostatnio epizody ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u tych pacjentów, którzy nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz na tydzień, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz na tydzień oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy epizodami. Jeżeli podczas leczenia kontrola objawów astmy nie jest zadowalająca (zwykle w ciągu jednego miesiąca), należy rozważyć zastosowanie leczenia dodatkowego lub innego leczenia przeciwwzapalnego, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy regularnie oceniać stopień kontroli astmy u pacjentów.

Stosowanie produktu Montelukast Bluefish w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym

U pacjentów w wieku 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeżeli nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Leczenie produktem Montelukast Bluefish w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

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

Dla pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 15 lat i powyżej dostępne są tabletki powlekane 10 mg.

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg stanowią postać alternatywną przeznaczoną dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

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, aby nigdy nie stosowali montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy. Do tego celu pacjenci powinni mieć przygotowany łatwo dostępny, zwykle stosowany przez nich doraźnie, odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować wziewnie krótko działającego β -agonistę. Jeśli pacjenci potrzebują więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, powinni jak najszybciej zgłosić się do lekarza.

Produkt Montelukast Bluefish nie należy nagle zastępować kortykosteroidów podawanych wziewnie lub doustnie.

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

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, czasami z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, który często leczony jest kortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo. Przypadki te były czasem związane ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem kortykosteroidu stosowanego doustnie. Pomimo, że nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany u nich schemat leczenia.

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

Montelukast Bluefish zawiera aspartam

Ten lek zawiera 1,6 mg aspartamu w każdej 4 mg tabletkie do rozgryzania i żucia, co odpowiada 0,674 mg fenyloalaniny na dawkę. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jest to rzadka choroba genetyczna, w której fenyloalanina gromadzi się w organizmie, z powodu jej nieprawidłowego wydalania.

Montelukast Bluefish zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 4 mg tabletkę do rozgryzania i żucia, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast może być podawany z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach dotyczących interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wykazał istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynodronem w stosunku 35/1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą (AUC) stężenia montelukastu w osoczu 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 cytochromu CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji między montelukastem a rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje 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 CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji leków, w tym gdy zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, ale lekarze powinni wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu.

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących ciąży nie wskazują na związek przyczynowy pomiędzy przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (tj. wad kończyn), które zgłaszano rzadko na całym świecie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Produkt Montelukast Bluefish może być stosowany podczas 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 przenika do mleka kobiecego.

Produkt Montelukast Bluefish 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 przewiduje się, by Montelukast Bluefish wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali występowanie senności i 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 i młodzieży w wieku 15 lat i starszej.
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.
- granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Montelukast był oceniany w następującym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą okresową: granulat i tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 1038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

U pacjentów leczonych montelukastem w badaniach klinicznych często (>1/100 do <1/10) były zgłaszane następujące działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, przy czym występowały one częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli 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)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)	Dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lata (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma oskrzelowa
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wypryskowe zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			pragnienie	

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, podczas długotrwałego stosowania leku trwającego do 2 lat u dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa leku nie zmienił się.

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

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu montelukastu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, stosując szczególną terminologię. 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 anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilów w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja	Niezbyt często
	drżenie	Rzadko

	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Bardzo rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje, hipostezje, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡.	Często
	suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy krwi	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowo-komórkowe i uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	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	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka‡	Często
	astenia i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk,	Niezbyt często
Częstość występowania: określona dla każdego działania niepożądanego na podstawie zgłaszania w badaniach klinicznych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).		
† To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych bardzo często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.		
‡ To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.		

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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W badaniach nad przewlekłą astmą, w których dorosłym pacjentom podawano montelukast w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie oraz w krótkotrwałych badaniach, w których podawano dawki do 900 mg na dobę przez około 1 tydzień, nie stwierdzono istotnych klinicznie działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Obejmowały one przypadki dorosłych i dzieci po przyjęciu 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 leku u dorosłych i dzieci. W większości doniesień o przedawkowaniu nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały: bóle brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty oraz nadmierną aktywność psychoruchową.

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

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

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast hamuje skurcz oskrzeli spowodowany wdychaniem LTD₄ przy dawkach tak małych jak 5 mg. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane przez β-agonistę nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli spowodowanego narażeniem na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszyło liczbę eozynofiliów w drogach oddechowych (pomiar w plwocinie). U osób dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

W badaniach z udziałem osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, powodował znaczącą poprawę mierzonej rano natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) (zmiana o 10,4% w porównaniu z 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 L/min w porównaniu z 3,3 L/min względem wartości początkowej) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana odpowiednio o -26,1% i -4,6% względem wartości początkowej). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znacząco większa niż w grupie placebo.

Badania z udziałem osób dorosłych wykazały, że montelukast może zwiększać kliniczne działanie wziewnych kortykosteroidów (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej dla beklometazonu w postaci wziewnej stosowanego jednocześnie z montelukastem w porównaniu do samego beklometazonu wynosiła odpowiednio dla FEV₁: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg 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 (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej dla montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła odpowiednio dla FEV₁: 7,49% względem 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem uzyskano podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy wśród pacjentów leczonych montelukastem taką samą odpowiedź stwierdzono u około 42% pacjentów).

W 12-tygodniowym kontrolowanym placebo badaniu z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat montelukast w dawce 4 mg podawany raz na dobę powodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego objawy astmy (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie stosowało żadnego innego leczenia kontrolującego. Montelukast powodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) oraz w nocy w porównaniu z placebo. Montelukast zmniejszał również zużycie β-agonisty i kortykosteroidu, stosowanych doraźnie w razie nasilenia się objawów astmy, w porównaniu z placebo. U pacjentów przyjmujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż w grupie placebo. Działanie lecznicze występowało po podaniu pierwszej dawki.

W badaniu kontrolowanym placebo, trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą łagodną z okresami zaostrzenia objawów choroby, montelukast w dawce 4 mg podawany raz na dobę, znacząco ($p \leq 0,001$) zmniejszał częstość występowania epizodów zaostrzenia astmy (EZ) w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,60 EZ względem 2,34 EZ) [EZ zdefiniowano jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β-agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosił 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W trwającym 8 tygodni badaniu, przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg podawany raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego w porównaniu z placebo (zmiana FEV₁ 8,71% w porównaniu z 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) 27,9 L/min w porównaniu z 17,8 L/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszał zużycie doraźnie podawanego β-agonisty (-11,7% w porównaniu z +8,2% względem wartości początkowych).

W 12-miesięcznym badaniu porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, wykazano, że montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększenia odsetka liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RDFs), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia wartość RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w zakresie zwiększenia średniego odsetka RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie istotna (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako „klinicznie nie gorsza”. W ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły także stopień kontroli astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV₁ zwiększył się z 1,83 L do 2,09 L w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 L do 2,14 L w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w zakresie średniego zwiększenia wartości FEV₁, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości należnej FEV₁ wynosiło 0,6% w grupie otrzymującej montelukast oraz 2,7% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica średnich wartości procentowych zmian wartości należnej FEV₁ od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna i wynosiła -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β-agonistę, zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 38,5 do 12,8 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami dla odsetka dni z zastosowaniem beta-agonisty, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 2,7, przy 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako okres zaostrzenia astmy wymagający leczenia doustnymi steroidami, nieplanowanej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na pogotowie lub pobytu w szpitalu) wyniósł 32,2 w grupie otrzymującej montelukast oraz 25,6 w grupie otrzymującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) (przy 95% CI) był istotny i wyniósł 1,38 (1,04, 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy działające ogólnie (głównie doustne) w czasie trwania badania wyniósł 17,8% w grupie otrzymującej montelukast oraz 10,5% w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 7,3%, przy 95%CI od 2,9 do 11,7.

Podczas trwającego 12 tygodni badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazano istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie FEV₁ wynosiło 22,33% dla montelukastu i 32,40% dla placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% początkowego FEV₁ wynosił odpowiednio 44,22 minut i 60,64 minut). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu przeprowadzonym u dzieci (maksymalne zmniejszenie FEV₁ o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem: 17,76 minut względem 27,98 minut). W obu tych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U osób dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg, średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) osiągnięte jest w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie ma wpływu na dostępność biologiczną ani C_{max} po podaniu doustnym produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U osób dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} jest osiągnięte w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia zawierającej 4 mg montelukastu C_{max} osiągnięte jest 2 godziny po podaniu. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, podczas gdy średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u osób dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. 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 znakowanego promieniotwórczo związku po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

Montelukast jest metabolizowany intensywnie. W badaniach z zastosowaniem dawek leczniczych stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że w metabolizmie montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P450. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w leczniczym działaniu montelukastu jest minimalny.

Wydalenie

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi średnio 45 mL/min. Po doustnym podaniu dawki znakowanego promieniotwórczo montelukastu, 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. W połączeniu z przewidywanymi wartościami dostępności biologicznej montelukastu po podaniu doustnym wyniki te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Szczególne grupy pacjentów

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity są wydalane 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 (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych niż zalecana dawka dla osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania zalecanej dawki, wynoszącej 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, obserwowano niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenie glukozy, fosforu i trójglicerydów w osoczu. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy ze strony żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te występowały po podaniu dawek, których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 232 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 24 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniu wpływu leku na płodność u samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69 razy 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, kontrolnej grupy zwierząt, przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyska i przenika do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu doustnym montelukastu sodowego w dawkach do 5000 mg/kg mc. (maksymalna, badana dawka) u myszy i szczurów (co odpowiada 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów), nie stwierdzono przypadków zgonu. Dawka ta odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej dla osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Aspartam (E 951)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat wiśniowy (zawiera: glicerolu trioctan - E 1518, sodu oktenylobursztynian - E 1450)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 tabletek do rożgryzania i żucia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18301

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2011-06-06

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2015-12-08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2020-08-14