

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Bluefish, 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:

Jedna tabletki powlekana zawiera 89,6 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Kwadratowe, obustronnie wypukłe, beżowe tabletki z wytłoczonym napisem „MOK 10” 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 pacjentów 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.

U pacjentów, u których Montelukast Bluefish wskazany jest w astmie, produkt ten może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

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

Montelukast Bluefish, 10 mg, tabletki powlekane jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów oraz u młodzieży w wieku od 15 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawką dla osób dorosłych oraz młodzieży w wieku 15 lat i starszej, z astmą lub z astmą i jednoczesnym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, jest 1 tabletki 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem.

Sposób podawania

Podanie doustne

Zalecenia ogólne:

Lecznicze działanie produktu Montelukast Bluefish na wskaźniki 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).

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.

Produktem 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.

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

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 laktozę jednowodną

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

Montelukast Bluefish zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 10 mg tabletkę, 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 noretynonem 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, z astmą.
- 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 z astmą 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.

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 u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat nie zmienił się podczas leczenia, trwającego do 3 miesięcy.

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	zwiększona skłonność do	Rzadko

chłonnego	krwawień	
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, hipoestezje, 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	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
<p>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 ($< 1/10\ 000$).</p> <p>† To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych bardzo często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>‡ To działanie niepożądane było zgłaszane w badaniach klinicznych często zarówno u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, jak i u pacjentów otrzymujących placebo.</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 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 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 eozynofilów (granulocytów kwasochłonnych). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptor CysLT typu-1 (CysLT₁) występuje w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich oraz makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofilach i niektórych komórkach macierzystych szpiku). CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania wywoływane przez leukotrieny obejmują: skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofilów. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT uwalniane są z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Test prowokacji wewnątrznosowej CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych z objawami niedrożności nosa.

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) oraz 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 μ g dwa razy na dobę, dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania 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).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawowym sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym montelukast w postaci tabletek 10 mg podawany raz na dobę wykazał statystycznie istotną poprawę w zakresie wyniku w skali *Daily Rhinitis Symptoms* (dobowej ocenie objawów zapalenia błony śluzowej nosa) w porównaniu z placebo. Wynik w skali *Daily Rhinitis Symptoms* jest wartością średnią wyników w skali *Daytime Nasal Symptoms* (objawów dotyczących nosa występujących w ciągu dnia, tzn. przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i wyników w skali *Nighttime Symptoms* (objawów występujących w nocy, tzn. przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz liczba przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny pacjentów i lekarzy poprawa objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była znacząca w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

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).

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 poprawę 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.

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 intensywnie metabolizowany. 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 wydalone 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 małą 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 naświetlania 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Orange 03B23378:

Żelaza tlenek czarny (E 172)
Hypromeloza
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Makrogol
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletek powlekanych.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

18303

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