

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Sandoz, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 10 mg montelukastu (*Montelukastum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka powlekana zawiera 84,7 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej) i mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Beżowa, okrągła, obustronnie wypukła tabletka powlekana, gładka po obu stronach.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Sandoz jest wskazany jako lek dodatkowy w leczeniu astmy łagodnej i umiarkowanej u pacjentów, u których nie można uzyskać wystarczającej kontroli objawów za pomocą wziewnych kortykosteroidów oraz doraźnie stosowanych krótko działających beta-agonistów. U pacjentów z astmą, u których istnieją wskazania do zastosowania montelukastu, lek ten może również łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast Sandoz jest również wskazany w zapobieganiu astmie, której cechą dominującą jest wysiłkowy skurcz oskrzeli.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecaną dawką dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i powyżej z astmą lub z astmą i jednoczesnym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletka 10 mg na dobę, przyjmowana wieczorem.

Zalecenia ogólne

Wpływ leczniczy montelukastu na wskaźniki kontroli astmy występuje w ciągu jednej doby. Produkt Montelukast Sandoz można przyjmować niezależnie od posiłku. Pacjentom należy zalecić przyjmowanie produktu Montelukast Sandoz zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

Produktu Montelukast Sandoz nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które zawierają tę samą substancję czynną (montelukast).

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów

z niewydolnością nerek czy z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla kobiet i mężczyzn.

Stosowanie produktu Montelukast Sandoz a inne metody leczenia astmy

Produkt Montelukast Sandoz można dodać do aktualnego schematu leczenia pacjenta.

Kortykosteroidy wziewne

Produkt Montelukast Sandoz można stosować jako lek uzupełniający u pacjentów, u których nie można uzyskać dostatecznej kontroli klinicznej objawów za pomocą kortykosteroidów wziewnych i doraźnie stosowanych krótko działających beta-agonistów.

Nie należy w sposób nagły zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem Montelukast Sandoz (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Produktu Montelukast Sandoz nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat, gdyż nie ustalono jego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności w tej grupie wiekowej.

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

Dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat dostępne są tabletki do rozgryzania i żucia zawierające montelukast o mocy 4 mg.

Dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat dostępny jest granulat zawierający montelukast o mocy 4 mg.

Sposób stosowania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy ostrzec, aby nigdy nie stosowali montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy i aby zawsze mieli możliwość szybkiego zastosowania w tym celu odpowiednich leków używanych dotychczas. W razie wystąpienia ostrego napadu astmy należy zastosować preparat wziewny krótko działającego beta-agonisty. Jeśli pacjent potrzebuje więcej inhalacji krótko działających beta-agonistów niż dotychczas, należy jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

Montelukastem nie należy w sposób nagły zastępować wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

Brak danych, które wskazywałyby na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych lekami przeciwastmatycznymi, w tym montelukastem, może występować układowa eozynofilia, niekiedy z klinicznymi cechami zapalenia naczyń, które odpowiadają obrazowi zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te wiązały się niekiedy ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem doustnych kortykosteroidów. Wprawdzie nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego, lekarze powinni zwracać u swoich pacjentów szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka charakterystyczna dla zapalenia naczyń, zaostrzenie objawów płucnych, powikłania ze strony serca i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią opisane objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować dotychczasowy schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie zwalnia pacjentów z astmą aspirynową z zakazu stosowania kwasu

acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

U dorosłych, młodzieży i dzieci otrzymujących montelukast zgłaszano przypadki zaburzeń neuropsychicznych (patrz punkt 4.8). Pacjenci oraz lekarze powinni być świadomi możliwości ich wystąpienia. Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinstruować, aby zgłaszali lekarzowi prowadzącemu wystąpienie takich zaburzeń. U pacjentów, u których wystąpią takie zaburzenia, lekarz powinien uważnie ocenić ryzyko i korzyści z dalszego stosowania produktu Montelukast Sandoz.

Produkt Montelukast Sandoz zawiera laktozę i sól

Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce powlekanej, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast może być podawany jednocześnie z innymi lekami stosowanymi standardowo w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach interakcji lekowych montelukast w zalecanej dawce nie wpływał w sposób istotny klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol / noretyndron 35/1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

Pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszało się o około 40% u osób, które otrzymywały jednocześnie fenobarbital. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność (zwłaszcza u dzieci) w przypadku jednoczesnego stosowania 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 CYP2C8. Jednak dane uzyskane w klinicznym badaniu interakcji lekowych z zastosowaniem montelukastu i rozyglitazonu (substratu testowego, reprezentującego leki metabolizowane głównie przez CYP 2C8) wykazały, że w warunkach *in vivo* montelukast nie hamuje aktywności CYP 2C8. Dlatego nie należy oczekiwać istotnych zmian w biotransformacji leków metabolizowanych przez ten enzym (takich jak paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP2C8 i w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W klinicznym badaniu interakcji leków z zastosowaniem montelukastu i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa ogólnoustrojową ekspozycję na montelukast. W rutynowej praktyce nie jest konieczne dostosowanie dawkowania montelukastu podawanego jednocześnie z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP2C8, ale lekarz powinien wziąć pod uwagę możliwość zwiększenia częstości działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku ze słabszymi inhibitorami CYP2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4, nie zwiększało znacząco 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 dotyczące zastosowania leku w okresie ciąży nie sugerują związku przyczynowego między przyjmowaniem produktu Montelukast Sandoz a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), rzadko opisywanych w skali całego świata po wprowadzeniu leku do obrotu.

Produkt Montelukast Sandoz można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

Produkt Montelukast Sandoz można stosować w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Montelukast nie wpływa lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak pacjenci zgłaszali senność lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych w następujący sposób:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 dorosłych i młodzieży z astmą (w wieku 15 lat i starszych);
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 dorosłych i młodzieży (w wieku 15 lat i starszych) z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i astmą;
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci z astmą w wieku od 6 do 14 lat;
- 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 2 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.

Następujące polekowe działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych były zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) przez pacjentów z astmą leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli pacjenci w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201); (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461); (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)	Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma
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	
---	--	--	------------	--

Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia w ramach badań klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów: przez okres do 2 lat u dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

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 przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia. Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat nie zmieniał się podczas leczenia trwającego do 3 miesięcy.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane notowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu wymieniono w poniższej tabeli zgodnie z klasyfikacją układów i narządów. Częstości działań niepożądanych określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych [§]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
	Małopłytkowość	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Niezwykłe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, nadmierna aktywność psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie**)	Niezbyt często
	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), jąkanie, objawy obsesyjno-kompulsywne	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss (CSS) (patrz punkt 4.4), eozynofilia płucna	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 w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowo-komórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^{§§}	Często
	Powstawanie siniaków, 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 nerek i dróg moczowych	Enureza	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ^{§§}	Często
	Astenia/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość: zdefiniowana dla każdego działania niepożądanego na podstawie częstości notowanej 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 zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast notowano również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p>§§ To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast notowano również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p>** Kategoria częstości: rzadko</p>		

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach dotyczących przewlekłej astmy oskrzelowej montelukast podawany był pacjentom przez 22 tygodnie w dawkach do 200 mg na dobę, a w badaniach krótkotrwałych przez okres około tygodnia w dawkach do 900 mg na dobę, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Istnieją doniesienia o ostrym przedawkowaniu montelukastu w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu oraz w badaniach klinicznych. Dotyczyły one dawek do 1000 mg u osób dorosłych i dzieci (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie odnotowano działań niepożądanych.

Objawy przedawkowania

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak dostępnych szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany metodą dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Antagoniści receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03DC03

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi przez różne komórki, w tym komórki tuczne i granulocyty kwasochłonne. Te ważne

mediatory sprzyjające rozwojowi astmy oskrzelowej wiążą się z receptorami dla leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptor CysLT typu 1 (CysLT₁) występuje w drogach oddechowych człowieka (m.in. w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach) i na powierzchni innych komórek prozapalnych (w tym granulocytów kwasochłonnych i niektórych komórek macierzystych szpiku). CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie oskrzelowej działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych i napływ granulocytów kwasochłonnych. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane przez błonę śluzową jamy nosowej po ekspozycji na alergen zarówno w reakcji wczesnej, jak i w późnej fazie, i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Wewnątrznosowy test prowokacji z zastosowaniem CysLT wykazał zwiększenie oporu w przewodach nosowych z objawami niedrożności nosa.

Działania farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym o dużym i wybiórczym powinowactwie do receptora CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast już w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzeli spowodowane podaniem beta-agonisty 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 granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu wykazano, że leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach u osób dorosłych montelukast podawany w dawce 10 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę porannych wartości FEV₁ (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 10,4% vs. 2,7%), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana w stosunku do wartości początkowej: 24,5 l/min vs. 3,3 l/min) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia beta-agonisty (zmiana w stosunku do wartości początkowej: -26,1% vs. -4,6%). Złagodzenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy w ocenie pacjentów było istotnie większe w porównaniu z placebo.

Badania u osób dorosłych wykazały, że montelukast może uzupełniać działanie kliniczne wziewnych kortykosteroidów (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu do stosowania samego beklometazonu wynosiła, odpowiednio, dla FEV₁: 5,43% vs. 1,04%, zużycie beta-agonistów: -8,70% vs. 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg dwa razy na dobę, z zastosowaniem komory inhalacyjnej) montelukast wywoływał szybszą odpowiedź początkową, choć podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła, odpowiednio, dla FEV₁: 7,49% vs. 13,3%, zużycie beta-agonistów: -28,28% vs. -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem duży odsetek pacjentów leczonych montelukastem uzyskiwał podobną odpowiedź terapeutyczną (np. 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskiwało poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej. Taką samą odpowiedź uzyskiwało w przybliżeniu 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w objawowym leczeniu sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dorosłych i młodzieży (w wieku 15 lat i starszych) z astmą i z występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym montelukast w postaci tabletek 10 mg podawany raz na dobę wykazywał statystycznie istotną poprawę w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z placebo. Wynik w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wartością średnią dla objawów występujących w ciągu dnia (średni obrzęk błony śluzowej nosa, wydzielina z nosa, kichanie, świąd nosa) i w nocy (średni obrzęk błony śluzowej nosa po

przebudzeniu, trudności w zasypianiu i liczba przebudzeń w ciągu nocy). Ogólna ocena objawów zapalenia błony śluzowej nosa przez pacjentów i lekarzy była znacznie lepsza w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności leczenia astmy nie była głównym celem tego badania.

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

Znaczące zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli (ang. exercise-induced bronchoconstriction - EIB) wykazano w 12-tygodniowym badaniu u dorosłych (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% dla montelukastu i 32,40% dla placebo; czas powrotu FEV₁ do wartości stanowiącej 5% wartości początkowej wynosił 44,22 min vs. 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie wartości EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu u dzieci (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 18,27% vs. 26,11%; czas powrotu FEV₁ do wartości stanowiącej 5% wartości początkowej wynosił 17,76 min vs. 27,98 min). W obu badaniach wynik leczenia był stwierdzany pod koniec okresu między kolejnymi dawkami (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy w postaci wziewnej i (lub) doustnej, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana względem wartości początkowej: FEV₁: 8,55% vs. -1,74%, całkowite zużycie beta-agonisty -27,78% vs. 2,09).

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}) uzyskiwano po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność po podaniu doustnym ani na wartość C_{max}. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od pory posiłku.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg maksymalne stężenie (C_{max}) uzyskuje się po 2 godzinach. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

Dystrybucja

Montelukast jest związany z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio od 8 do 11 litrów. Badania na szczurach, którym podawano montelukast znakowany radioizotopem, wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenia materiału radioaktywnego po 24 godzinach po podaniu dawki we wszystkich innych tkankach były minimalne.

Metabolizm

Montelukast jest w znacznym stopniu metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek leczniczych stężenia metabolitów montelukastu w stanie stacjonarnym w osoczu u dorosłych i u dzieci były niewykrywalne.

Głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu jest CYP450 2C8. Mniejszy jest udział izoenzymów CYP3A4 i 2C9, chociaż wykazano, że itrakonazol (inhibitor CYP3A4) nie zmienia parametrów farmakokinetycznych montelukastu u zdrowych osób otrzymujących lek w dawce 10 mg na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro* z użyciem mikrosomów wątroby ludzkiej ustalono, że stężenia terapeutyczne montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu leczniczym

montelukastu jest minimalny.

Wydalanie

Klirens osoczowy montelukastu wynosi średnio 45 ml/min u zdrowych osób dorosłych. Po podaniu dawki doustnej montelukastu znakowanego radioizotopem, 86% radioaktywności wykrywano w kale z 5-dobowej zbiórki, a mniej niż 0,2% w moczu. W połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym, dane te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie drogą żółciową.

Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów

Dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie jest konieczne. Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, przyjmuje się, że dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej u dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Działania tego nie stwierdzano podczas stosowania dawki zalecanej, wynoszącej 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksycznego działania u zwierząt obserwowano niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność AlAT, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami działania toksycznego u zwierząt było zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Występowały one po podaniu dawek, przy których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane występowywały po podaniu dawek od 150 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 232 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji przy wartościach ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24-krotnie większych niż w przypadku dawek klinicznych.

W badaniu płodności samic szczura zastosowanie dawki 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) spowodowało nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach obserwowano większą częstość niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka zwierząt.

U myszy i szczurów nie stwierdzono zgonów po podaniu montelukastu sodowego w pojedynczej dawce doustnej do 5000 mg/kg mc. (odpowiednio, 15 000 mg/m² pc. i 30 000 mg/m² pc.). Dawka ta odpowiada dawce 25 tysięcy razy większej od zalecanej dawki dobowej u dorosłych (dla pacjenta o masie ciała 50 kg).

Stwierdzono, że w dawkach do 500 mg/kg mc. u myszy (ekspozycja ogólnoustrojowa w przybliżeniu ponad 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) montelukast nie wykazuje działania fototoksycznego w zakresie widma UVA, UVB i światła widzialnego.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna
Hydroksypropyloceluloza (typ EF)
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka – Opadry Beige

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 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

Tabletki powlekane pakowane są w blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium i umieszczane w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 140, 200 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 leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16762

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4.05.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.03.2018 r.

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

17.04.2021 r.