

---

## **Charakterystyka Produktu Leczniczego:**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Montelukastum Unimark, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 5,2 mg soli sodowej montelukastu, co odpowiada 5 mg montelukastu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:* aspartam (E951) w ilości 1,20 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

5 mg:

Tabletki do rozgryzania i żucia

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki o średnicy 9,6 mm z wytłoczonym napisem „AUM102” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Montelukastum Unimark w postaci tabletek do rozgryzania i żucia jest wskazany do stosowania w leczeniu astmy jako lek pomocniczy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat cierpiących na astmę przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których nie uzyskuje się wystarczającej kontroli astmy przy zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów i u których stosowane doraźnie krótko działające  $\beta$ -mimetyki nie zapewniają wystarczającej kontroli objawów klinicznych astmy.

Montelukastum Unimark może być ponadto stosowany zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów u dzieci w wieku od 6 do 14 lat cierpiących na astmę przewlekłą łagodną, u których w ostatnim czasie nie występowały poważne napady astmy wymagające

---

stosowania doustnych glikokortykosteroidów i które nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast jest ponadto wskazany do stosowania w profilaktyce astmy, w której dominującym komponentem jest powysiłkowy skurcz oskrzeli.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 14 lat wynosi jedną tabletkę do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg dziennie, którą należy przyjmować wieczorem. Montelukast w postaci tabletek do rozgryzania i żucia należy przyjmować co najmniej godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Tabletki można rozgryzać i żuć albo od razu połykać. W tej grupie wiekowej nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

Sposób podawania:

Podanie doustne.

Tabletki można rozgryzać i żuć albo od razu połykać. Jeśli pacjent nie będzie rozgryzał i żuł tabletki, tylko ją od razu połykał, powinien wówczas popić ją odpowiednią ilością płynu (np. szklanką wody).

Ogólne zalecenia:

Wpływ terapeutyczny montelukastu w postaci tabletek do rozgryzania i żucia na parametry kontroli astmy uwidacznia się w ciągu pierwszej doby. Opiekunów dzieci należy poinformować o konieczności kontynuowania stosowania montelukastu, nawet jeśli objawy astmy znajdują się pod kontrolą, a także podczas okresów zaostrzenia astmy.

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u dzieci z niewydolnością nerek lub łagodnym bądź umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby. Brak danych dotyczących dzieci z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Dawkowanie nie zależy od płci dziecka.

*Stosowanie montelukastu zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w astmie przewlekłej łagodnej:*

Nie zaleca się stosowania montelukastu w monoterapii u dzieci z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną powinno być rozważane wyłącznie u tych pacjentów, u których w ostatnim czasie nie występowały poważne napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Pod pojęciem astmy przewlekłej łagodnej rozumie się astmę, w przebiegu której objawy występują częściej niż raz w tygodniu, lecz rzadziej niż raz dziennie, objawy nocne występują częściej niż dwa razy w miesiącu, lecz rzadziej niż raz na tydzień, a pomiędzy poszczególnymi epizodami

---

czynność układu oddechowego jest prawidłowa. Jeśli podczas wizyty kontrolnej (odbywającej się zwykle miesiąc po włączeniu omawianego produktu leczniczego) stwierdza się niewystarczający stopień kontroli astmy, wówczas należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia przeciwzapalnego w oparciu o system stopniowania intensywności leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień kontroli astmy.

*Stosowanie montelukastu a stosowanie innych leków na astmę:*

Jeśli montelukast w postaci tabletek do rozgryzania i żucia stosowany jest jako lek dodany do wziewnych glikokortykosteroidów, wówczas tych drugich nie należy nagle odstawiać (patrz punkt 4.4).

Inne dostępne moce i postaci farmaceutyczne:

Dla młodzieży w wieku od 15 lat i dorosłych montelukast dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o mocy 10 mg.

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 5 lat montelukast dostępny jest w postaci tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Omawiany produkt leczniczy zawiera źródło fenyloalaniny. W związku z tym może on być szkodliwy dla osób z fenylketonurią.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjentów powinno się poinformować o tym, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w celu leczenia napadów astmy i że na ten wypadek powinni mieć pod ręką zwykle stosowany lek doraźny. W przypadku wystąpienia napadu astmy należy zastosować krótko działający wziewny  $\beta$ -mimetyk. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działającym  $\beta$ -agonistą, należy jak najszybciej zgłosić się do lekarza po poradę.

Nie należy nagle zastępować doustnych glikokortykosteroidów montelukastem.

Brak danych, z których by wynikało, że dawkę doustnych glikokortykosteroidów można obniżyć, kiedy jednocześnie stosuje się montelukast.

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może dochodzić do rozwoju eozynofilii układowej, która w części przypadków może manifestować się objawami klinicznymi zapalenia naczyń przypominającego zespół Churga i Strauss, który to zespół często leczony jest glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, lecz nie zawsze,

---

związane były z obniżeniem dawki lub odstawieniem doustnych glikokortykosteroidów. Nie można ani wykluczyć, ani jednoznacznie potwierdzić tego, że stosowanie antagonistów receptorów leukotrienowych może być związane z rozwojem zespołu Churga i Strauss. Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni na możliwość pojawienia się u leczonych przez nich pacjentów eozynofilii, zmian skórnych typowych dla zapalenia naczyń, nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, powikłań kardiologicznych i/lub neuropatii. Pacjentów, u których dochodzi do pojawienia się wymienionych objawów, powinno się ponownie przebadać, a stosowany przez nich schemat leczenia zrewidować.

Produkt leczniczy Montelukast Unimark 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią. Jedna tabletki do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg zawiera fenyloalaninę w ilości równoważnej 0,674 mg fenyloalaniny na dawkę.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Montelukast można podawać łącznie z innymi lekami rutynowo stosowanymi w profilaktyce i przewlekłym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami międzylekowymi montelukast stosowany w zalecanych dawkach klinicznych nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (połączenia etynyloestradiolu z noretyndronem w stosunku 35 : 1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów jednocześnie stosujących fenobarbital pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) uległo obniżeniu o około 40%. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez CYP3A4, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4, takich jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna, szczególnie u dzieci.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. W badaniu klinicznym nad interakcjami międzylekowymi pomiędzy montelukastem a rozyglitazonem (substratem reprezentatywnym dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wykazano jednak, że montelukast nie hamuje aktywności CYP2C8 w warunkach *in vivo*. Montelukast nie powinien, zatem, w sposób znaczący wpływać na metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym (np. paklitakselu, rozyglitazonu i repaglinidu).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz, w mniejszym stopniu, CYP 2C9 i CYP 3A4. W badaniu dotyczącym interakcji międzylekowych pomiędzy montelukastem a gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i CYP 2C9) stwierdzono, że gemfibrozyl zwiększa ekspozycję ogólnoustrojową na montelukast o 4,4 raza. Pomimo, że nie ma potrzeby rutynowego modyfikowania dawkowania montelukastu w przypadku jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub

---

innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, lekarz powinien mieć świadomość potencjalnie zwiększonego ryzyka działań niepożądanych w tym przypadku.

Biorąc pod uwagę dane z badań *in vitro* można stwierdzić, że nie należy spodziewać się jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji międzylekowych pomiędzy montelukastem a słabszymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprymem). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP 3A4, nie prowadziło do statystycznie znaczącego wzrostu ekspozycji ogólnoustrojowej na montelukast.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Stosowanie w ciąży

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży ani na rozwój zarodka i płodu.

Ograniczone dane dostępne z baz danych dotyczących ciąż nie wskazują występowania związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko opisywano po wprowadzeniu leku do obrotu na świecie...

Montelukast może być stosowany w ciąży, jedynie wówczas, gdy jego stosowanie jest bezwzględnie konieczne.

##### Stosowanie w okresie laktacji

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przechodzi do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przechodzi do mleka kobiecego.

Montelukast może być stosowany w okresie karmienia piersią, jedynie wówczas, gdy jego stosowanie jest bezwzględnie konieczne.

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

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali jednak senność lub zawroty głowy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych, w których lek ten w postaci:

- tabletek o mocy 10 mg stosowano u około 4000 pacjentów nastoletnich w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych,

- tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg stosowano u około 1750 dzieci i nastolatków w wieku od 6 do 14 lat,

Wymienione poniżej, związane ze stosowanymi lekami działania niepożądane w badaniach klinicznych zgłaszane były często (czyli z częstością od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów leczonych montelukastem, przy czym częstość ta była większa niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo:

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Młodzież w wieku od 15 lat i dorośli (dwa badania 12-tygodniowe, n = 795)</b>	<b>Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe, n = 201) (dwa badania 56-tygodniowe, n = 615)</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	ból głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha	

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów podczas długotrwałego stosowania leku – 2 lat w przypadku młodzieży w wieku od 15 lat i dorosłych oraz do 12 miesięcy w przypadku dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat profil bezpieczeństwa nie ulegał zmianie.

Okres porejestacyjny

Działania niepożądane, zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu, są wymienione w tabeli poniżej, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz specjalną terminologią opisującą działania niepożądane. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych.

<b>Klasyfikacja układowo-narządowa</b>	<b>Określenie zdarzenia niepożądanego</b>	<b>Kategoria częstości występowania*</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>†</sup>	Bardzo często
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe wątroby	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Dziwaczne sny, w tym koszmary senne, bezsenność,	Niezbyt często

Klasyfikacja układowo-narządowa	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
	somnambulizm, drażliwość, objawy lękowe, niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe obejmujące zachowania agresywne lub wrogość, depresja	
	Drżenie	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy, senność, parestezje/niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
<b>Zaburzenia serca</b>	Kołatanie serca	Rzadko
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga i Strauss (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Biegunka <sup>‡</sup> , nudności <sup>‡</sup> , wymioty <sup>‡</sup>	Często
	Suchość w jamie ustnej, dyspepsja	Niezbyt często
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie wątroby cholestatyczne, mięszkowe i mieszane)	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka <sup>‡</sup>	Często
	Siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym bolesne kurcze mięśni	Niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka <sup>‡</sup>	Często
	Oslabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki	Niezbyt często
*) Kategorie częstości występowania ustalone dla każdego z określeń zdarzenia niepożądanego na podstawie częstości występowania zawartej w bazie danych badań klinicznych: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do		

Klasyfikacja układowo-narządowa	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
<p>&lt;1/1000), bardzo rzadko (&lt;1/10 000).</p> <p>†) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących placebo.</p> <p>‡) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako częste u pacjentów otrzymujących placebo.</p>		

#### 4.9 Przedawkowanie

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długookresowych badaniach dotyczących astmy montelukast podawany był w dawkach do 200 mg/dobę pacjentom dorosłym przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkookresowych – w dawkach do 900 mg/dobę pacjentom przez około tydzień; nie towarzyszyły temu żadne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane.

Istnieją doniesienia o ostrym przedawkowaniu montelukastu w okresie rejestracyjnym oraz w badaniach klinicznych. Doniesienia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz dawek do 1000 mg (około 61 mg/kg u 42-miesięcznego dziecka). Odchylenia stwierdzone klinicznie i laboratoryjnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych oraz dzieci. W większości doniesień dotyczących przedawkowania nie wymieniano żadnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadpobudliwość ruchową.

Nie wiadomo, czy montelukast można usuwać z organizmu poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** antagoniści receptora leukotrienowego,  
**Kod ATC:** R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to silnie działające eikozanoidy uwalniane przez różnorodne komórki, w tym przez komórki tuczne i eozynofile. Te ważne mediatory



---

proastmatyczne wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występujących w drogach oddechowych człowieka, wywołując w obrębie nich określone efekty, w tym skurcz oskrzeli, zwiększenie wydzielania śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz rekrutację eozynofików.

Montelukast to aktywny po podaniu doustnym związek, który z dużym powinowactwem i wybiórczością wiąże się z receptorami CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych montelukast, już w dawkach 5 mg, hamował skurcz oskrzeli wywoływany przez podawany wziewnie LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu dwóch godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywoływane przez  $\beta$ -mimetyki i wywoływane przez montelukast sumują się. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesny, jak i późny skurcz oskrzeli wywoływany ekspozycją na antygen. U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych montelukast, w porównaniu z placebo, powodował spadek liczby eozynofików we krwi obwodowej. W oddzielnym badaniu leczenie za pomocą montelukastu powodowało znamienne spadek liczby eozynofików w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie). U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował spadek liczby eozynofików we krwi obwodowej i poprawiał stopień kontroli objawów klinicznych astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy w zakresie porannych wartości FEV<sub>1</sub> (o 10,4% wobec 2,7% w stosunku do wartości wyjściowych), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (o 24,5 l/min wobec 3,3 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz do znamienego spadku całkowitego zapotrzebowania na  $\beta$ -mimetyki (o 26,1% wobec 4,6% w stosunku do wartości wyjściowych). U pacjentów stosujących montelukast odnotowano też znamienne większą poprawę w zakresie wskaźników zarówno dziennych, jak i nocnych objawów astmy niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach z udziałem dorosłych wykazano zdolność montelukastu do nasilania efektów klinicznych wywoływanych przez wziewne glikokortykosteroidy (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 5,43% i 1,04%; użycie  $\beta$ -mimetyków: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu ze stosowanym wziewnie beklometazonem (200  $\mu$ g dwa razy na dobę za pomocą spejsera) montelukast szybciej wywoływał odpowiedź początkową, natomiast w badaniu 12 tygodniowym beklometazon wywoływał większy średni efekt leczniczy (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 7,49% i 13,3%; użycie  $\beta$ -mimetyków: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem w przypadku montelukastu u większego odsetka pacjentów uzyskiwano podobne odpowiedzi kliniczne (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV<sub>1</sub> wynoszącą około 11% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy odsetek ten w przypadku pacjentów leczonych montelukastem wyniósł 42%).

---

W 12-tygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat montelukast stosowany w dawce 4 mg na dobę prowadził do poprawy w zakresie parametrów kontroli astmy w porównaniu z placebo, bez względu na stosowane jednocześnie inne leki kontrolujące chorobę (stosowane wziewnie lub w nebulizacji glikokortykosteroidy bądź kromoglikan sodowy). Leków kontrolujących chorobę nie stosowało 65% pacjentów. Montelukast w porównaniu z placebo prowadził do poprawy w zakresie objawów dziennych (w tym kaszlu, świstów oddechowych, problemów z oddychaniem i ograniczenia aktywności) oraz objawów nocnych. W wyniku stosowania montelukastu, w porównaniu z placebo, stwierdzono też spadek zapotrzebowania na stosowane doraźnie  $\beta$ -mimetyki oraz glikokortykosteroidy w epizodach zaostrzenia objawów astmy. U dzieci stosujących montelukast obserwowano też większą liczbę dni bez objawów astmy niż u pacjentów otrzymujących placebo. Efekt leczniczy pojawiał się już po pierwszej dawce.

W 12-miesięcznym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą i epizodami zaostrzeń montelukast stosowany w dawce 4 mg raz na dobę prowadził do znamiennego ( $p \leq 0,001$ ) obniżenia rocznej częstości występowania epizodów zaostrzenia astmy (EZA) w porównaniu z placebo (1,60 EZA wobec 2,34 EZA), przy czym EZA definiowano jako okres co najmniej 3 dni występowania objawów dziennych wymagających zastosowania  $\beta$ -mimetyków, zastosowania glikokortykosteroidów (doustnych lub wziewnych) bądź hospitalizacji z powodu astmy. Odsetkowy spadek rocznej częstości występowania EZA wyniósł 31,9% przy 95% CI wynoszącym 16,9-44,1.

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy w zakresie czynności układu oddechowego (poprawa FEV<sub>1</sub> o 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości wyjściowych; poprawa porannego PEF<sub>R</sub> o 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz spadku całkowitego zapotrzebowania na stosowane doraźnie  $\beta$ -mimetyki (o 11,7% wobec zwiększenia zapotrzebowania o 8,2% w stosunku do wartości wyjściowych w grupie placebo).

W 12-miesięcznym badaniu porównującym skuteczność montelukastu ze skutecznością wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną, montelukast okazał się przynajmniej tak samo skuteczny co flutykazon w zwiększaniu odsetka dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę stanowiącym główny punkt końcowy tego badania. Po uśrednieniu dla 12-miesięcznego okresu leczenia, odsetek dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę uległ zwiększeniu z 61,6 do 84,0 w grupie leczonej montelukastem i z 60,9 do 86,7 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa w zakresie wyliczanego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu procentowego udziału dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę była znamienne statystycznie (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), jednak mieściła się w określonym przed badaniem zakresie klinicznej

---

"non-inferiority". Zarówno montelukast, jak i flutykazon powodowały poprawę stopnia kontroli objawów astmy ocenianą na podstawie drugorzędowych punktów końcowych podczas 12-miesięcznego okresu leczenia.

- Stwierdzono wzrost FEV<sub>1</sub> z 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu FEV<sub>1</sub> wyniosła -0,021 przy 95% CI od -0,06 do +0,02. Średni wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości FEV<sub>1</sub> wyrażonej jako procent wartości należnej wyniósł 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu FEV<sub>1</sub> wyrażonego jako procent wartości należnej była znamienne i wyniosła -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których konieczne było stosowanie β-mimetyków, uległ obniżeniu z 38,0 do 15,4 w grupie leczonej montelukastem i z 38,5 do 12,8 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego udziału procentowego dni, w których konieczne było stosowanie β-mimetyków, była znamienne i wyniosła 2,7 przy 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów z napadem astmy (który definiowano jako okres zaostrzenia objawów astmy wymagający zastosowania doustnych glikokortykosteroidów, nieplanowej wizyty w gabinecie lekarskim, wizyty na oddziale pomocy doraźnej lub hospitalizacji) wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem i 25,6 w grupie leczonej flutykazonem; iloraz szans (OR=1,38) był statystycznie istotny (95% CI od 1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów stosujących ogólnie (głównie doustnie) glikokortykosteroidy w okresie badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów średniej była znamienne i wyniosła 7,3% przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

Znamienne zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano w 12-tygodniowym badaniu z udziałem dorosłych (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> wyniósł 22,33% w grupie montelukastu i 32,40% w grupie placebo, a czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres leczenia. Zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano też w krótkookresowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> wyniósł 18,27% w przypadku montelukastu i 26,11% w przypadku placebo, a czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio

---

17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy schemacie dawkowania raz na dobę..

U pacjentów z astmą aspirynową, którzy jednocześnie otrzymywali wziewne i/lub doustne glikokortykosteroidy, montelukast, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy stopnia kontroli objawów astmy (zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca +8,55% w przypadku montelukastu i -1,74% w przypadku placebo oraz zmiana całkowitego zapotrzebowania na β-mimetyki w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca odpowiednio -27,7% i +2,09%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie:* Montelukast ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym. W przypadku tabletek powlekanych o mocy 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) uzyskiwane jest w ciągu 3 godzin ( $t_{max}$ ) po podaniu osobom dorosłym na czczo. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Na biodostępność po podaniu doustnym oraz wartość  $C_{max}$  nie ma wpływu standardowy posiłek. Bezpieczeństwo i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane o mocy 10 mg podawano niezależnie od posiłków.

W przypadku tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg wartość  $C_{max}$  uzyskiwana jest w ciągu 2 godzin po podaniu na czczo. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i ulega obniżeniu do 63% pod wpływem standardowego posiłku.

W przypadku tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 4 mg stosowanych u dzieci w wieku od 2 do 5 lat na czczo wartość  $C_{max}$  uzyskiwana jest w ciągu 2 godzin po podaniu. Średnia wartość  $C_{max}$  jest o 66% wyższa, a średnia wartość  $C_{min}$  jest niższa niż u dorosłych otrzymujących tabletki o mocy 10 mg.

*Dystrybucja:* Stopień wiązania montelukastu z białkami osocza przekracza 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach, którym podawano znakowany izotopowo montelukast, wykazały nieznaczne przechodzenie tego leku przez barierę krew-mózg. Również w innych tkankach, stężenie znakowanego izotopowo związku oznaczane 24 godziny po podaniu było nieznaczne.

*Metabolizm:* Montelukast podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach, w których stosowano dawki lecznicze, stężenie w osoczu metabolitów montelukastu było niewykrywalne w stanie stacjonarnym u dorosłych i dzieci.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze badania *in vitro* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6

---

cytochromu P450. Udział metabolitów w wywieraniu działania leczniczego montelukastu jest minimalny.

Eliminacja: Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego izotopowo montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi danymi na temat biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

*Szczególne grupy pacjentów:* Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby. Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity wydalane są z żółcią, można założyć, że nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (>9 punktów na skali Childa-Pugh).

W przypadku stosowania wysokich dawek montelukastu (przekraczających 20 i 60 razy zalecaną dawkę dla osób dorosłych) obserwowano spadek stężenia teofiliny w osoczu. Efekt ten nie był obserwowany przy stosowaniu dawki zalecanej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności na zwierzętach stwierdzono niewielkie i przemijające odchylenia w zakresie parametrów biochemicznych surowicy, takich jak aktywność AlAT oraz stężenie glukozy, fosforanów i triglicerydów. Objawami działań toksycznych u zwierząt były: wzmożone wydzielanie śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Zaburzenia te występowały przy dawkowaniu, przy którym narażenie ogólnoustrojowe jest >17 razy większe niż przy dawkowaniu klinicznym stosowanym u ludzi. U małp działania niepożądane pojawiały się przy dawkach od 150 mg/kg/dobę (czyli przy dawkach, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest >232 razy większe niż przy dawkach klinicznych). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolności rozrodcze przy stosowaniu stosowania dawek, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż przy stosowaniu dawek klinicznych. W badaniach nad płodnością samicy szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg/dobę (narażenie ogólnoustrojowe >69 razy większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych u ludzi) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej zwierząt przy dawkach, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest >24 większe niż przy dawkach klinicznych. U szczurów nie

---

stwierdzano żadnych zaburzeń. Wykazano, że montelukast przechodzi przez barierę łożyskową i do mleka samic.

Po jednorazowym podaniu soli sodowej montelukastu myszom i szczurom w dawkach do 5000 mg/kg, która to dawka była maksymalną przebadaną dawką (odpowiednio 15 000 mg/m<sup>2</sup> u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Dawka ta odpowiada dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach sięgających 500 mg/kg/dobę (dawka powodująca około >200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniami 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

Celuloza mikrokrystaliczna

Kroskarmeloza sodowa

Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Hydroksypropyloceluloza

Aromat wiśniowy (Cherry 501027 AP0551) [w skład którego wchodzi: maltodekstryny kukurydziane, naturalne dodatki smakowe, dodatki smakowe identyczne z naturalnymi]

Aspartam (E951)

Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Termin ważności**

2 lata.

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

---

Bez specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

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

Tabletki pakowane są w blistry z Poliamid/Aluminium/PVC/Aluminium.  
Blister pakowany jest w tekturowe pudełko.

Wielkości opakowania: 30 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

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

Unimark Remedies s.r.o.  
Praha 2, Vinohrady, Bělehradská 568/92  
PSČ 120 00  
Republika Czeska

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

<Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>

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

<Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>

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

<Do uzupełnienia na szczelblu krajowym>