
Charakterystyka Produktu Leczniczego:

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukastum Unimark, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę powlekana zawiera 10,4 mg soli sodowej montelukastu, co odpowiada 10 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna w ilości 116,10 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Beżowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „AUM101” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukastum Unimark w postaci tabletek powlekanych jest wskazany do stosowania jako lek pomocniczy w leczeniu astmy u młodzieży w wieku od 15 lat oraz u dorosłych 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 β -mimetyki nie zapewniają wystarczającej kontroli objawów klinicznych astmy. U pacjentów z astmą, którzy stosują montelukast w postaci tabletek, produkt ten może też łagodzić objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukastum Unimark w postaci tabletek powlekanych jest ponadto wskazany do stosowania w profilaktyce astmy, w której dominującym komponentem jest powysiłkowy skurcz oskrzeli.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie:

Zalecane dawkowanie u młodzieży w wieku od 15 lat oraz u dorosłych cierpiących na astmę lub astmę i sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa wynosi jedną tabletkę o mocy 10 mg jeden raz na dobę, wieczorem.

Sposób podawania:

Podanie doustne.

Tabletkę należy połknąć, popijając wystarczającą ilością płynu (np. szklanką wody).

Ogólne zalecenia:

Wpływ terapeutyczny montelukastu w postaci tabletek powlekanych na parametry kontroli astmy uwidacznia się w ciągu pierwszej doby. Montelukastum Unimark w postaci tabletek powlekanych może być przyjmowany niezależnie od jedzenia. Pacjentów należy poinformować o konieczności kontynuowania stosowania montelukastu w postaci tabletek powlekanych, nawet jeśli objawy astmy znajdują się pod kontrolą, a także podczas okresów zaostrzenia astmy. Montelukastum Unimark w postaci tabletek powlekanych nie powinien być stosowany jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, czyli montelukast.

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku ani u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnym bądź umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Dawkowanie u osób płci męskiej i żeńskiej jest takie samo.

Stosowanie montelukastu w postaci tabletek powlekanych a stosowanie innych leków na astmę:

Montelukast w postaci tabletek powlekanych można dodawać do dotychczas stosowanego schematu leczenia.

Wziewne glikokortykosteroidy: Montelukast może być stosowany jako lek dodatkowy u pacjentów, u których wziewne glikokortykosteroidy oraz doraźnie stosowane krótko działające β -mimetyki nie zapewniają odpowiedniej kontroli objawów klinicznych. Nie powinno się nagle zastępować wziewnych glikokortykosteroidów montelukastem w postaci tabletek powlekanych (patrz punkt 4.4).

Dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat montelukast dostępny jest w postaci tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować o tym, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu napadów astmy oraz aby w przypadku napadu astmy zawsze zaopatrzeni byli w zwykle stosowany lek doraźny. W przypadku wystąpienia napadu astmy należy zastosować krótko działający wziewny β -mimetyk. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działającym β -agonistą, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się do lekarza po poradę.

Nie należy nagle zastępować doustnych ani wziewnych glikokortykosteroidów montelukastem.

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

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 Churg-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 Churg- 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, należy ponownie przebadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Leczenie montelukastem nie eliminuje u pacjentów z astmą aspirynową konieczności unikania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Montelukastum Unimark zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującymi zaburzeniami dziedzicznymi w postaci nietolerancji galaktozy, niedoboru laktazy typu Lapp lub zespołu złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

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 etynyloestradolu z noretynodronem 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 itakonazolem, 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 w postaci tabletek powlekanych a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko opisywano po wprowadzeniu leku do obrotu na świecie.

Montelukast w postaci tabletek powlekanych może być stosowany w ciąży, jedynie wtedy, 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 w postaci tabletek powlekanych może być stosowany w okresie karmienia piersią, jedynie wtedy, 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 powlekanych o mocy 10 mg stosowano u około 4000 pacjentów nastoletnich z astmą w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych z astmą,
- tabletek powlekanych o mocy 10 mg stosowano u około 400 pacjentów nastoletnich w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych cierpiących na astmę i sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa,
- tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg stosowano u około 1750 dzieci z astmą 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 1/100 do <1/10) u pacjentów z astmą leczonych montelukastem, przy czym częstość ta była większa niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układowo-narządowa	Młodzież w wieku od 15 lat i dorośli (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)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów podczas długotrwałego stosowania leku – do 2 lat u osób dorosłych i do 6 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat - profil bezpieczeństwa nie uległ 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 działań niepożądanych została oszacowana na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Dziwaczne sny, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, objawy lękowe, niepokój ruchowy, pobudzenie psychoruchowe obejmujące zachowania agresywne lub wrogość, depresja	Niezbyt często
	Drżenie	Rzadko
	Omamy, myśli i zachowania samobójcze, dezorientacja	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje/niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga i Strauss (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡]	Często
	Suchość w jamie ustnej, dyspepsja	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie wątroby cholestatyczne, miąższowe i mieszane)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka [‡]	Często
	Siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często

Klasyfikacja układowo-narządowa	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym bolesne kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka [‡]	Często
	Oslabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki	Niezbyt często
<p>*) 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 $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).</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 przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkookresowych w dawkach do 900 mg/dobę 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 sięgających 1000 mg (około 61 mg/kg u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i badania laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości doniesień dotyczących przedawkowania nie stwierdzano żadnych zdarzeń niepożądanych.

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

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: R03DC03

Leukotrieny cysteinyłowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to silnie działające eikozanoidy uwalniane przez różnorodne komórki, w tym przez komórki tuczne i eozynofile. Te ważne mediatory proastmatyczne wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinyłowych (CysLT). Receptory CysLT typu 1 (CysLT₁) występują w drogach oddechowych człowieka (w tym na komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach znajdujących się w drogach oddechowych) oraz na powierzchni innych komórek prozapalnych (w tym na powierzchni eozynofili i niektórych komórek macierzystych linii mieloidalnej). Stwierdzono związek pomiędzy receptorami CysLT a patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, zwiększenie wydzielania śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz rekrutację eozynofili. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane ze śluzówki nosowej po ekspozycji na alergeny zarówno podczas wczesnej jak i późnej fazy reakcji i są związane z objawami alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Stwierdzono, że ekspozycja błony śluzowej nosa na CysLT powoduje zwiększenie oporu przewodów nosowych i nasilenie objawów niedrożności nosa.

Montelukast to aktywny po podaniu doustnym związek, który z dużym powinowactwem i wybiórczością wiąże się z receptorami CysLT₁. W badaniach klinicznych montelukast, już w dawkach 5 mg, hamował skurcz oskrzeli wywoływany przez podawany wziewnie LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywoływane przez β-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 dzieci montelukast, w porównaniu z placebo, powodował spadek liczby eozynofiliów we krwi obwodowej. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem powodowało znamienne spadek liczby eozynofili w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, a także poprawę stopnia 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 FEV₁ (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 znamiennego spadku całkowitego zapotrzebowania na β-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 osób dorosłych wykazano, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania z kortykosteroidem w postaci

wziewnej. U pacjentów stosujących beklometazon drogą wziewną razem montelukastem w porównaniu do stosowania samego beklometazonu zmiana FEV₁ wynosiła w stosunku do wartości wyjściowych odpowiednio 5,43% i 1,04% a ; zużycie β-agonisty w porównywanych schematach leczenia zmieniło się odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu ze stosowanym wziewnie beklometazonem (200 µg 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 FEV₁ w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną razem z montelukastem w porównaniu do samego beklometazonu; odpowiednio 7,49% i 13,3%; użycie β-mimetyków: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu z beklometazonem, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej w stosunku do wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u młodzieży w wieku od 15 lat i pacjentów dorosłych z astmą i współistniejącym sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym stosowanie montelukastu w postaci tabletek o mocy 10 mg podawanych raz na dobę prowadziło, w porównaniu do stosowania placebo, do statystycznie znamiennej poprawy wskaźnika nasilenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa w ciągu doby (ang. *Daily Rhinitis Symptoms Score*). Wynik w skali dobowej oceny objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wartością średnią dla objawów ze strony nosa występujących w ciągu dnia (przekrwienie nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, świąd nosa) i objawów ze strony nosa występujących w nocy (przekrwienie nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu i liczba przebudzeń w ciągu nocy). Pacjenci i lekarze stwierdzili znaczącą poprawę w ogólnej ocenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z grupą placebo. Pacjenci i lekarze stwierdzili znaczącą poprawę w ogólnej ocenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z grupą placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była głównym celem tego badania.

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 FEV₁ o 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości wyjściowych; poprawa porannego PEF_R o 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz spadku całkowitego zapotrzebowania na stosowane doraźnie β-mimetyki (o 11,7%, wobec zwiększenia zapotrzebowania o 8,2% w stosunku do wartości wyjściowych w grupie placebo).

W 12-tygodniowym badaniu z udziałem osób dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalny spadek wartości FEV₁ wyniósł 22,33% w grupie przyjmującej montelukast wobec 32,40% w grupie placebo; czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV₁ wyniósł 44,22 min wobec 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci (maksymalny spadek wartości FEV₁ wyniósł 18,27% wobec 26,11%;

czas powrotu do 5% wartości początkowych FEV₁ wyniósł 17,76 min wobec 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 FEV₁ 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. . U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po podaniu doustnym.. Bezpieczeństwo i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane o mocy 10 mg podawano niezależnie od posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C_{max} jest osiągnięte po 2 godzinach.. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i ulega obniżeniu do 63% pod wpływem standardowego posiłku.

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 znikome 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 metabolitów montelukastu w osoczu 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 działaniu leczniczym montelukastu jest nieznaczny.

Eliminacja: Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego izotopowo montelukastu 86% dawki znakowanej radioaktywnie 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 wydalone 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 zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania 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 aminotransferazy alaninowej (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 małych zwierząt działania niepożądane pojawiały się przy dawkach od 150 mg/kg/dobę (czyli przy dawkach, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest ponad 232 krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolności rozrodcze podczas stosowania dawek, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż po zastosowaniu dawek klinicznych. W badaniach nad płodnością samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg/dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69- krotnie 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 ponad 24-krotnie większe niż po zastosowaniu dawek 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/m² u myszy i 30 000 mg/m² u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Dawka ta odpowiada w przeliczeniu 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 do 500 mg/kg/dobę (dawka powodująca ponad 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* ani działania rakotwórczo u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna (Lactochem FP)
Laktoza jednowodna (316 Fast Flow)
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroscarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki (Opadry Yellow 20A520016): hypromeloza 6 cps, hydroksypropyloceluloza, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek, żółty (E 172), воск Carnauba, żelaza tlenek, czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Termin ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących warunków 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(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>

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

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

<Do uzupełnienia na szczeblu krajowym>