

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Teva, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4,16 mg montelukastu sodowego, który jest równoważny 4 mg montelukastu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 0,5 mg aspartamu (E951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Tabletki w kształcie łukowatego trójkąta nakrapiana na różowo z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „93”, a po drugiej „7424”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i doraźnie stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Montelukast może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w ostatnim czasie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, i którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów w postaci wziewnej (patrz punkt 4.2).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy stosuje się u dziecka pod nadzorem osoby dorosłej. Dla dzieci, które mają problemy w zażywaniu tabletek do rozgryzania i żucia, dostępna jest postać - granulata.

Zalecaną dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, montelukast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Stosowanie produktu leczniczego montelukast 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego montelukast na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjentów poinformować, że leczenie produktem leczniczym należy kontynuować zarówno wtedy, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z przewlekłą astmą o łagodną łagodnym nasileniu:

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci z przewlekłą astmą łagodną może być brane pod uwagę tylko pod warunkiem, że u dziecka w ostatnim czasie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i dziecko nie jest w stanie stosować kortykosteroidów w postaci wziewnej (patrz punkt 4.1). Przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeśli odpowiedni stopień kontroli astmy nie zostanie osiągnięty we właściwym czasie (zwykle w ciągu jednego miesiąca) należy rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku przeciwzapalnego zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień kontroli astmy u pacjenta.

Stosowanie produktu leczniczego Montelukast Teva w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat powysiłkowy skurcz oskrzeli może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Stan pacjenta należy ocenić po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Leczenie montelukastem a inne metody leczenia astmy:

Jeżeli montelukast jest stosowany jako lek pomocniczy u pacjentów leczonych wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej montelukastem (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie ma danych na temat pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Dawka jest taka sama dla pacjentów obu płci męskiej i żeńskiej.

Dzieci i młodzież

Montelukast tabletki do żucia nie są zalecane do stosowania u dzieci poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (patrz punkt 5.1).

10 mg, tabletki powlekane są dostępne dla osób dorosłych w wieku 15 lat i starszych.

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletkę należy rozgryźć zanim zostanie połknięta.

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

Rozpoznanie astmy przewlekłej u bardzo małych dzieci (6 miesięcy - 2 lat) powinny być ustalone przez pediatrę lub pulmonologa.

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nigdy nie należy stosować do leczenia ostrych napadów astmy. W razie wystąpienia napadu astmy, pacjenci muszą mieć łatwy dostęp do odpowiedniego leku stosowanego doraźnie w takim przypadku. W przypadku ostrego napadu astmy, należy stosować lek z grupy krótko działających β -agonistów w postaci wziewnej. Jeśli okaże się konieczne zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej skontaktować się z lekarzem.

Montelukastem nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej lub doustnej.

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszać dawkę doustnych kortykosteroidów.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń krwionośnych, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu były czasami związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidami stosowanymi doustnie. Aczkolwiek związek przyczynowy z antagonizmem receptora leukotrienowego nie jest ustalony. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjenci, u których wystąpią takie objawy, ponownie zbadać, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie ocenić.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na aspirynę, pomimo leczenia montelukastem, należy nadal unikać stosowania aspiryny i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym zgłaszano u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących montelukast (patrz punkt 4.8). Pacjenci i lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym. Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian. Lekarze przepisujący lek powinni dokładnie ocenić ryzyko i korzyści wynikające z dalszego leczenia montelukastem, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Montelukast Teva tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u pacjentów w wieku poniżej 2 lat.

Substancje pomocnicze

Aspartam

Aspartam po podaniu doustnym jest hydrolizowany w przewodzie pokarmowym. Jednym z głównych produktów hydrolizy jest fenyloalanina.

Może być szkodliwy dla pacjentów z fenyloketonurią.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast może być stosowany jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływa klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i noretynodron w stosunku 35/1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z

udziałem izoenzymu CYP3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji leków: montelukastu z rozyglitazonem (substrat reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wskazują, że montelukast nie hamuje CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie należy się spodziewać, żeby montelukast istotnie zmieniał metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest substratem dla CYP2C8, i w mniej znaczącym stopniu, dla 2C9 i 3A4. W badaniu lek-lek badania interakcji montelukastu z gemfibrozylem (inhibitor obu CYP 2C8 i 2C9) gemfibrozyl zwiększa ekspozycję montelukastu 4,4-krotnie. Nie jest wymagane rutynowe dostosowanie dawki montelukastu przy jednoczesnym podaniu gemfibrozylu czy innych silnych inhibitorów CYP 2C8, ale lekarz powinien być świadomy możliwości zwiększenia działań niepożądanych.

Badania *in vitro* pokazały, że nie są przewidywane klinicznie istotne interakcje z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprim). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie spowodowało znaczącego wzrostu ekspozycji montelukastu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na ciążę lub rozwój zarodka i płodu.

Dostępne dane z opublikowanych prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych dotyczących stosowania montelukastu u kobiet w ciąży, oceniających poważne wady wrodzone nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Dostępne badania mają ograniczenia metodologiczne, w tym małą liczebność próby, w niektórych przypadkach retrospektywne zbieranie danych oraz niespójne grupy porównawcze.

Montelukast Teva można stosować w czasie 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 lub jego metabolity przenika do mleka kobiecego.

Montelukast Teva można stosować u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Montelukast nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych u pacjentów z przewlekłą astmą, w następujący sposób:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej,
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat, oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz
- granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat.

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych u pacjentów z okresową astmą w następujący sposób:

- 4 mg granulat i tabletki do żucia u 1038 dzieci w wieku 6 miesięcy do 5 lat.

W **badaniach klinicznych**, u pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane związane ze stosowaniem leku, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież 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		hiperkineza
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				egzemy wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie	

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania u ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

Łącznie, 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej oraz 534 pacjentom przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia, profil bezpieczeństwa u tych pacjentów nie zmienił się.

Profil bezpieczeństwa u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat nie uległ zmianie w trakcie leczenia do 3 miesięcy.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Częstość występowania wymienionych poniżej objawów niepożądanych określono zgodnie z następującą konwencją: 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 ($< 1/10\ 000$), nie znane (częstotliwość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Bardzo często: infekcje górnych dróg oddechowych¹

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: zwiększona skłonność do krwawień.

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja,

Bardzo rzadko: nacieki eozynofilowe w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, lęk, pobudzenie, w tym zachowania agresywne i wrogość, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie[§]).

Rzadko: zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki

Bardzo rzadko: omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsywne, zacinanie się w mowie.

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: zawroty głowy, senność, parestezja, hipostezja, drgawki.

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca.

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: krwawienie z nosa

Bardzo rzadko: zespół Churga-Straussa (CSS) (patrz punkt 4.4), eozynofilia płucna.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka², nudności², wymioty²

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność,

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT),

Bardzo rzadko: zapalenie wątroby (w tym żółtaczkopodobne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenia wątroby).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka²

Niezbyt często: łatwe siniaczenie, pokrzywka, świąd,

Rzadko: obrzęk naczynioruchowy,

Bardzo rzadko: rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: mimowolne oddawanie moczu u dzieci.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: gorączka²

Niezbyt często: osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk,

¹ Działanie niepożądane, zgłaszane jako bardzo często u pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, odnotowano również jako bardzo często u pacjentów, którzy otrzymywali placebo w badaniach klinicznych.

² Działanie niepożądane zgłaszane jako częste w pacjentów, którzy otrzymywali montelukast, odnotowano również jako częste u pacjentów, którzy otrzymywali placebo w badaniach klinicznych.

§ Kategoria częstości: Rzadko

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 długotrwałych dotyczących leczenia astmy, montelukast był podawany dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około jeden tydzień, bez istotnych klinicznie działań niepożądanych.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu zarówno u dzieci, jak i u pacjentów dorosłych. Przyjęte dawki dochodziły do 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie zaobserwowano działań niepożądanych.

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu. Były to: bóle brzucha, senność, wzmożone pragnienie, bóle głowy, wymioty i nadpobudliwość psychoruchowa.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptorów leukotrienowych.

Kod ATC: R03D C03

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofili. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują różne reakcje: skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ eozynofili.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest czynnym związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu dwóch godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast nasilało działanie β-agonisty. Montelukast powodował zahamowanie

zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na antygen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu, leczenie montelukastem spowodowało znaczące zmniejszenie liczby eozynofiliów w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, wykazywał znamiennej poprawę porannej FEV₁ (10,4% w porównaniu do 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (odpowiednio o -26,1% w porównaniu do -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania z udziałem osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana % FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej odpowiednio o 5,43 % w porównaniu do 1,04 %; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio o -8,70% w porównaniu do 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast wykazywał dużo szybszą reakcję początkową na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (% zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁ 7,49% w porównaniu do 13,3%; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio o -28,28% w porównaniu do -43,89%). Jednak w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej w porównaniu z około 42% pacjentów leczonych montelukastem, u których uzyskano jednakową odpowiedź).

W trwającym 12 tygodni badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat, stosowanie montelukastu w dawce 4 mg raz na dobę powodowało poprawę parametrów kontroli astmy w porównaniu z placebo, bez względu na stosowane leczenie kontrolujące (kortykosteroidy wziewne lub w nebulizacji lub kromoglikan sodu wziewny lub nebulizacji). U 60% pacjentów nie stosowano żadnego innego leczenia kontrolującego. Montelukast powodował poprawę objawów dziennych (m.in. kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu oraz ograniczenie aktywności) oraz objawów nocnych, w porównaniu z placebo. Montelukast zmniejszał również zużycie β-agonisty stosowanego doraźnie oraz doraźne zużycie kortykosteroidów w przypadku zaostrzenia astmy, w porównaniu z placebo. U pacjentów przyjmujących montelukast występowało więcej dni bez objawów astmy niż u pacjentów przyjmujących placebo. Działanie terapeutyczne uzyskano po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą oraz epizodami zaostrzenia, stosowanie montelukastu w dawce 4 mg raz na dobę istotnie ($p \leq 0,001$) zmniejszało odsetek epizodów zaostrzenia (ang. exacerbation episode – EE) astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,60 EE vs. 2,34 EE), [EE definiowane jako ≥ 3 kolejnych dni z objawami dziennymi, wymagającymi stosowania β-agonisty lub kortykosteroidów (doustnych lub wziewnych) lub hospitalizacja z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie rocznego odsetka EE wynosiło 31,9% (95% CI od 16,9 do 44,1).

W badaniu z grupą kontrolną placebo, prowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą sporadyczną, ale bez astmy przewlekłej, leczenie montelukastem stosowano w okresie 12 miesięcy, podając lek w schemacie 4 mg raz na dobę lub w serii 12-dniowych kursów rozpoczynanych w momencie pojawienia się epizodu objawów sporadycznych. Nie obserwowano istotnej różnicy

między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a grupą placebo w zakresie liczby epizodów astmy kończących się napadem astmy, zdefiniowanych jako epizody astmy wymagające korzystania z usług opieki zdrowotnej, takich jak nieplanowana wizyta w gabinecie lekarskim, oddziale pomocy doraźnej lub szpitalu albo zastosowania kortykosteroidów w postaci doustnej, dożylniej czy domięśniowej.

W trwającym 8 tygodni badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, powodował znaczącą poprawę czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ 8,71% w porównaniu do 4,16% względem wartości początkowej, zmiana porannego PEFR 27,9 l/min w porównaniu do 17,8 l/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia β-agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% w porównaniu do +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu porównującym skuteczność montelukastu i flutykazonu stosowanego w ziewnie w kontroli astmy u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną montelukast był nie mniej skuteczny w porównaniu do flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. Rescue-Free Days, RFD), jako pierwszorzędnego punktu końcowego.

Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 60,9 do 86,7 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica między porównywanymi grupami pod względem procentowego zwiększania RFD w astmie, wyrażona w średniej LS była znacząca statystycznie znacząca (-2,8 przy 95% CI -4,7, -0,9) ale utrzymywała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako: klinicznie nie gorsza. Zarówno montelukast, jak i flutykazon spowodowały również poprawę innych wskaźników kontroli astmy ocenianych w ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia,

W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l (95% CI od -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: -2,2%, (95% CI od -3,6 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β-agonistę, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem – z 38,5 do 12,8. Dla odsetka dni, w których stosowano β-agonistę, różnica między grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: 2,7% (95% CI od 0,9 do 4,5).
- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (95% CI) był znaczący: 1,38 (od 1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

Znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano w 12-miesięcznym badaniu u osób dorosłych (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33 % w porównaniu z 32,40 % w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Powyższe działanie utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27 % i 26,11 %; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% wartości początkowej FEV₁ wyniósł

odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu opisanych powyżej badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami (dawkowania raz na dobę).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U osób dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte po trzech godzinach (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu leczniczego. Badania kliniczne, w których tabletki powlekane 10 mg była podawana niezależnie od czasu przyjmowania posiłków, wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego.

U osób dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg, C_{max} jest osiągnięte po dwóch godzinach. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%. Standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg C_{max} jest osiągnięte 2 godziny po podaniu leku. Średnie C_{max} jest o 66% większe, natomiast średnie C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u osób dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

Dystrybucja

Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. W stanie stacjonarnym objętość dystrybucji montelukastu wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach z użyciem znakowanego radioaktywnie montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia leku znakowanego radioaktywnie po 24 godzinach od podania dawki leku były minimalne we wszystkich pozostałych tkankach.

Metabolizm

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz CYP 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że itrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych osób otrzymujących montelukast w dawce 10 mg.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromów P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Wydalenie

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

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawkowania. Nie przeprowadzono badań z udziałem

pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg skali Childa i Pugh).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania produktu leczniczego w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego produktu leczniczego, przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania produktu leczniczego u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawki powodującej >17 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (>232 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach prowadzonych na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki powodującej ponad 24 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. W badaniach wpływu na płodność samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (co odpowiada dawce powodującej >69 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna) stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała noworodków. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej zwierząt przy narażeniu ogólnoustrojowym >24 razy większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka u zwierząt.

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

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około >200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż dawka kliniczna) u myszy nie wykazuje działania fototoksycznego podczas nasświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E421)

Sodu laurylosiarczan

Hydroksypropyloceluloza

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Aromat wiśniowy PHS-143671: (maltodekstryny (kukurydziane) i skrobia modyfikowana E1450 (kukurydziana))

Aspartam (E951)

Karboksymetyloskrobia sodowa (kukurydziana) typ A

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać blister w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku:

Dostępne są opakowania po 7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek i opakowaniach kalendarzowych 7, 14, 28, 56 i 98 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Holandia

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

14841

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

23.09.2008 /20.10.2011 /19.08.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.12.2021