

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Teva, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 5,20 mg montelukastu sodowego, który jest równoważny 5 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 kwadratowa nakrapiana na różowo z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „93”, a po drugiej „7425”.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów od 6 do 14 roku życia z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których wyniki leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających  $\beta$ -agonistów są niezadowolające.

Montelukast może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z przewlekłą astmą o łagodnym nasileniu, 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, w której skurcz oskrzeli jest wywoływany głównie przez wysiłek fizyczny.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat należy podawać jedną tabletkę do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, montelukast należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

##### *Zalecenia ogólne:*

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że leczenie montelukastem powinno

być kontynuowane 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 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 o łagodnym nasileniu 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 o łagodnym nasileniu 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. Pacjenci powinni być okresowo badani w celu kontroli astmy.

*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.

4 mg tabletki do żucia dostępne są dla dzieci w wieku od 2 do 5 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**

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  $\beta$ -agonistów w postaci wziewnej. Jeśli okaże się konieczne zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego  $\beta$ -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 przeciwestmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń krwionośnych, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, 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. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeżeli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie przebadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

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.

#### 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 fenylketonurią.

##### *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 oraz inne rodzaje interakcji**

Montelukast może być stosowany jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływa klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących leków: 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 CYP2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji leków: montelukastu z rozyglitazonem (substrat reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP2C8) wskazują, że montelukast nie ma działania hamującego na CYP2C8 *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/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 mechanicznych 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
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz
- granulaty 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat.

Montelukast został oceniony w badaniach klinicznych u pacjentów z astmą przerywaną, w następujący sposób:

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 15 lat i starsi	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-	Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat (jedno

	(dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)	badanie 6-tygodniowe; n=175)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	ból głowy		hiperkineza
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>				astma
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>				egzemy wysypka
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			wzmożone pragnienie	

W badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, podczas długotrwałego stosowania produktu leczniczego przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, nie stwierdzono zmian dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczonych 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 oddechowych<sup>1</sup>

#### **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<sup>§</sup>).

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: biegunka<sup>2</sup>, nudności<sup>2</sup>, wymioty<sup>2</sup>

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: wysypka<sup>2</sup>

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: gorączka<sup>2</sup>

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

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

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

<sup>§</sup> 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 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 informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo czy montelukast jest eliminowany 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 (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofilów. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych i zwiększoną lokalną migrację granulocytów kwasochłonnych.

##### Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast już w dawce 5 mg zapobiega skurczowi oskrzeli wywołanemu wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowane było w ciągu dwóch godzin od doustnego podania produktu leczniczego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast nasilało rozszerzające oskrzela działanie β-agonistów. Leczenie montelukastem powodowało hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po prowokacji antygenowej. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę eozynofilów we krwi obwodowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofilów w drogach oddechowych (jak wykazały badania płwociny). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat,

montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby eozynofiliów we krwi obwodowej, jednocześnie wpływając na kliniczną poprawę kontroli astmy.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę spowodował znaczącą, w porównaniu z placebo, poprawę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV<sub>1</sub> mierzonej rano (zmiana o 10,4% vs zmiana o 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min vs zmiana o 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz powodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonistów (zmiana o -26,1% vs zmiana o -4,6% względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie zarówno dziennych, jak i nocnych objawów astmatycznych.

Badania prowadzone z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami (zmiana FEV<sub>1</sub> w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklametazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklametazonu o odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty o odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 µg dwa razy na dobę, dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż w czasie 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV<sub>1</sub>: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%). Jednak, w porównaniu z beklametazonem, u większej liczby pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklametazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taka sama poprawa osiągnięta została u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W badaniu trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,71% i o 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia doraźnie stosowanych β-agonistów (odpowiednio o -11,7% i +8,2% względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym porównywano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontrolowaniu objawów astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat chorych na przewlekłą astmę o łagodnym nasileniu, montelukast okazał się nie mniej skuteczny od flutykazonu, pod względem procentowego zwiększania liczby dni, w których nie było konieczności stosowania leków przerywających napad astmy (ang. rescue-free days, RFD), jako pierwszorzędnego punktu końcowego. Średnio w ciągu 12 miesięcy leczenia wyrażona w procentach RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie leczonej montelukastem oraz od 60,9 do 86,7 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami, pod względem procentowego zwiększania RFD w astmie, wyrażona w średniej LS była 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:

- FEV<sub>1</sub> zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem i od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Różnica między porównywanymi grupami, pod względem procentowego zwiększania FEV<sub>1</sub> wyrażona w średniej LS wynosiła -0,02 l przy 95% CI wynoszącym -0,06, 0,02. Średni wzrost przewidywanego FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej wyrażony w % wynosił 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica między porównywanymi grupami, jeśli chodzi o wyrażoną w % zmianę przewidywanego FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowej, wyrażona w średniej LS była znacząca -2,2%, przy 95%CI wynoszącym -3,6, -0,7.



- Odsetek dni, w których konieczne było stosowanie  $\beta$ -agonistów zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie leczonej montelukastem i z 38,5 do 12,8 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica pomiędzy porównywanymi grupami, pod względem procentowego zwiększania liczby dni, w których konieczne było stosowanie  $\beta$ -agonistów wyrażona w średniej LS była znacząca 2,7, przy 95% CI wynoszącym 0,9, 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (gdzie napad astmy oznacza okres zaostrzenia astmy, wymagający leczenia doustnymi kortykosteroidami, odbycie nieplanowanej wizyty u lekarza, wizyty w oddziale ratunkowym lub hospitalizacji) wynosił 32,2% w grupie leczonej montelukastem i 25,6% w grupie leczonej flutykazonem; iloraz szans (95%CI) była znacząca 1,38 (1,04, 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie trwania badania wynosił 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica między porównywanymi grupami pacjentów wyrażona w średniej LS, obliczonej metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca 7,3% przy 95%CI wynoszącym 2,9; 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; 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). To działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli zaobserwowano również w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych powyżej badaniach działanie leku oceniono pod koniec okresu pomiędzy kolejnymi dawkami (dawkowanie 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 znaczną poprawę kontroli astmy (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74% względem wartości początkowej; zmniejszenie zużycia  $\beta$ -agonistów odpowiednio o 27,78% i 2,09% względem wartości początkowej).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U pacjentów 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 były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków, wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego.

U pacjentów dorosłych po podaniu doustnym 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 pacjentów 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,

stężenie leku znakowanego radioaktywnie po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

#### 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 cytochromów P450 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

#### Wydalanie

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

#### Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

U pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby zmiana dawki nie jest konieczna. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg Childa i Pugh'a).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania u pacjentów 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 aktywności 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. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawce od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca >232 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna). 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 na samicach 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 grupy kontrolnej dla dawki powodującej >24 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. 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/m<sup>2</sup>pc. u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup>pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u pacjentów dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta to 50 kg).

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

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* i *in vivo* oraz nie wykazano działania rakotwórczego w badaniach na gryzoniach.

## **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 przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w blistrze 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 rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne 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**

14842

**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