

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Teva, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10,40 mg montelukastu sodowego, który jest równoważny 10 mg montelukastu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 122,2 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Beżowa, okrągła tabletki powlekana z wytłoczoną po jednej stronie liczbą „93”, a po drugiej „7426”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których wyniki leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających β -agonistów są niezadowalające. U pacjentów z astmą oskrzelową, montelukast stosowany w leczeniu astmy jednocześnie łagodzi objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast jest też wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą lub z astmą i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa to jedna tabletki 10 mg raz na dobę, wieczorem.

Zalecenia ogólne.

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Montelukast może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. Pacjenci powinni zostać poinformowani, że leczenie montelukastem powinno być kontynuowane zarówno wtedy, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Nie należy stosować montelukastu jednocześnie z innymi lekami zawierającymi tę samą substancję czynną - montelukast.

Leczenie montelukastem, a inne metody leczenia astmy.

Montelukast można dołączyć do dotychczas stosowanego leczenia.

Kortykosteroidy wziewne: Jeżeli montelukast jest stosowany jako lek pomocniczy u pacjentów, leczonych wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β -agonistami, zapewniają niedostateczną kontrolę kliniczną. Montelukastu nie należy nagle zastępować kortykosteroidami w postaci wziewnej (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

Produktu Montelukast Teva, 10 mg, tabletki powlekane nie należy stosować u dzieci poniżej 15 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Montelukast Teva, 10 mg, tabletki powlekane u dzieci poniżej 15 lat .

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

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

4 mg granulaty dostępne jest dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że stosowanego doustnie montelukastu nigdy nie należy stosować do leczenia ostrych napadów astmy. W razie wystąpienia napadu astmy, pacjenci muszą mieć łatwy dostęp do odpowiedniego leku stosowanego 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 działającymi wziewnymi β -agonistami, 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-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 unikać stosowania aspiryny oraz 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 produktem leczniczym Montelukast Teva, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Substancje pomocnicze

Laktoza

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

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol i noretyndron 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 nie 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 przenikają do mleka ludzkiego.

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 następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u 1750 dzieci z astmą w wieku od 6 do 14 lat
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz
- granulat 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:

- granulat 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 (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			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 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, , niepokój, 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, hipostezyja, 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 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 (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofików. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i w makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofikach i niektórych komórkach macierzystych szpiku). Receptory CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie leukotrieny wywołują, między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, przepuszczalność naczyń krwionośnych i zwiększoną lokalną migrację granulocytów kwasochłonnych. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej po ekspozycji na alergen zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji i mają wpływ na występowanie objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Przeprowadzony test prowokacji donosowej CysLT wykazał nasilenie niedrożności przewodów nosowych i objawów zatkania nosa.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast już w dawce 5 mg zapobiega skurczowi oskrzeli wywołanemu wdychaniem LTD₄. 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 eozynofików we krwi obwodowej zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. W odrębnym

badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofiliów 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 FEV₁ 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 FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania montelukastu z wziewnym beklometazonem w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego wziewnego beklometazonu o odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty o odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200µg 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 FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%).

Jednak, w porównaniu z beklometazonem, u większej liczby pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taka sama poprawa osiągnięta została u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą i towarzyszącym astmie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W badaniu tym montelukast tabletki 10 mg podawany raz na dobę wykazał statystycznie znaczącą poprawę w ocenie występujących w ciągu doby objawów zapalenia błony śluzowej nosa, w porównaniu z grupą placebo. Ocena występujących w ciągu doby objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest średnią z oceny objawów ze strony nosa występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i oceny objawów ze strony nosa występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu i ilość przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny pacjentów i lekarzy, poprawa objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była ,znacząca w porównaniu z grupą placebo. Ocena skuteczności leku w leczeniu astmy nie była głównym celem tego badania.

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 FEV₁ 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 trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów dorosłych stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (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 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 FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ 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 FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74% względem wartości początkowej; zmniejszenie zużycia β-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 była podawana niezależnie od czasu przyjmowania posiłków, wykazały bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego.

U pacjentów dorosłych po podaniu doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg, C_{max} jest osiągnięte po dwóch godzinach. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%. Standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

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 udziałem 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.

Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45ml/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 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 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 wydalane 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).

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/m²pc. u myszy i 30 000 mg/m²pc. 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

Rdzeń

Sodu laurylosiarczan

Laktoza jednowodna

Hydroksypropyloceluloza 75-150 cP

Skrobia żelowana (kukurydziana)

Karboksymetyloskrobia sodowa (kukurydziana) typ A

Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry 20A23676 Yellow o składzie:

Hydroksypropyloceluloza 360-672 mPas
Hypromeloza 6 cP
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu 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, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90 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

14843

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 r.