

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmenol PPH, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego (4,16 mg).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sól, aspartam (E951).

Każda tabletka zawiera 1,20 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

### 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 nie uzyskano wystarczającej kontroli objawów za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających  $\beta$ -agonistów.

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

Montelukast jest również 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

Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do stosowania u dzieci pod nadzorem osoby dorosłej.

Dla dzieci, które nie są w stanie stosować tabletek do rozgryzania i żucia montelukast dostępny jest w postaci granulatu.

Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Asmenol PPH należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawkowania.

##### Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu Asmenol PPH zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla chłopców i dziewcząt.

#### Stosowanie produktu Asmenol PPH zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z łagodną przewlekłą astmą

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z umiarkowaną przewlekłą astmą. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z łagodną przewlekłą astmą należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim czasie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeśli nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, łagodna przewlekła astma charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy kolejnymi epizodami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

#### Stosowanie produktu Asmenol PPH w zapobieganiu astmie oskrzelowej u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, gdy dominującą cechą astmy jest wysiłkowy skurcz oskrzeli

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy oskrzelowej, wymagającym leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Stan pacjenta należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. W razie nieuzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

#### Stosowanie produktu Asmenol PPH w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Jeśli Asmenol PPH jest stosowany jako lek pomocniczy z kortykosteroidami wziewnymi, nie należy nim nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych.

#### *Dzieci i młodzież*

Produktu leczniczego Asmenol PPH w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Asmenol PPH w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Granulat 4 mg jest przeznaczony dla dzieci w wieku od 6 miesięcy 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**

Pacjentów należy poinformować, aby nigdy nie stosowali montelukastu w postaci doustnej do leczenia ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować krótko działającego  $\beta$ -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego  $\beta$ -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z występowaniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany u nich schemat leczenia.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, należy nadal unikać stosowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Zgłaszano zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Asmenol PPH (patrz punkt 4.8). Pacjenci i lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym. Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinformować 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 Asmenol PPH, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Produkt Asmenol zawiera 1,20 mg aspartamu w każdej tablecie. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów z fenylketonurią.

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

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

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach dotyczących interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretyndronem 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 CYP 3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast

nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem cytochromu CYP 2C8 i w mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniach klinicznych nad interakcjami montelukastu i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP2C8 i 2C9), gemfibrozyl zwiększał układową ekspozycję montelukastu 4,4-krotnie. Dostosowanie dawki montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi inhibitorami CYP 2C8 nie jest konieczne, ale lekarz powinien być świadomy możliwości nasilenia działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, nie przewiduje się wystąpienia ważnych klinicznie interakcji ze słabszymi inhibitorami cytochromu CYP 2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie zwiększało znacząco ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

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

##### Ciąża

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

Ograniczone dane z dostępnych baz danych dotyczących ciąży nie sugerują związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które zgłaszano w skali całego świata po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast 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 i (lub) metabolity przenikają do mleka kobiecego.

Montelukast może być stosowany przez matki karmiące 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 następujących badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z astmą przewlekłą:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych,
- 
- 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.

Montelukast był oceniany w następującym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą okresową:

- granulat i tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg 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:

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)</b>	<b>Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201); (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)</b>	<b>Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461); (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)</b>
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	ból głowy	ból głowy	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	ból brzucha		ból brzucha
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			pragnienie

Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego stosowania leku (do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat) w badaniach klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez okres co najmniej 3 miesięcy, 338 przez okres 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

#### Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu montelukastu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, stosując odpowiednią terminologię działań niepożądanych. Kategorie częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania*</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>†</sup>	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nieprawidłowe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie <sup>§</sup> )	Niezbyt często
	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko

Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss ( <i>ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS</i> ) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka <sup>‡</sup> , nudności <sup>‡</sup> , wymioty <sup>‡</sup>	Często
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka <sup>‡</sup>	Często
	Siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka <sup>‡</sup>	Często
	Astenia/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: określono dla każdego działania niepożądanego na podstawie danych z badań klinicznych: bardzo często (<math>\geq 1/10</math>), często (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>), niezbyt często (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>), rzadko (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>), bardzo rzadko (<math>&lt; 1/10\ 000</math>).</p> <p><sup>†</sup> To działanie niepożądane zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p><sup>‡</sup> To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.</p> <p><sup>§</sup> Częstość występowania: rzadko</p>		

#### 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy, w których montelukast podawano 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 tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczą dorosłych i dzieci oraz dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane.

##### Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadpobudliwość.

##### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak dokładnych 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 receptora leukotrienowego, kod ATC: R03DC03

##### Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (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, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

##### Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem  $\beta$ -agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli po ekspozycji na alergen.

W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że leczenie montelukastem znamiennie zmniejszało liczbę eozynofili w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy. U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofili we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

##### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach z udziałem pacjentów dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV<sub>1</sub> (zmiana o 10,4% vs 2,7%, względem wartości

początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znaczne zmniejszenie całkowitego zużycia  $\beta$ -agonisty (zmiana odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczne zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> 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 o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia  $\beta$ -agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200  $\mu$ g, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, beklometazon zapewnił 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  $\beta$ -agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznej odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej; taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świstów, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Ponadto w grupie pacjentów przyjmujących montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia  $\beta$ -agonistów i kortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia się objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez więcej dni nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie terapeutyczne osiągnięto po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z łagodną astmą z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na dobę znacząco ( $p \leq 0,001$ ) zmniejszył częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 i 2,34). Zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako utrzymywanie się przez co najmniej 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania  $\beta$ -adrenomimetyku lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% (95% CI 16,9-44,1).

W kontrolowanym placebo badaniu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą okresową (ale bez astmy przewlekłej) montelukast w dawce 4 mg podawano przez 12 miesięcy raz na dobę lub w 12-dniowych cyklach, z których każdy rozpoczynał się w momencie wystąpienia epizodu objawów okresowych. Nie obserwowano znaczących różnic między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a placebo w odniesieniu do liczby epizodów astmy prowadzących do napadu astmatycznego, definiowanego jako epizod astmy wymagający pomocy medycznej, jak np. nieplanowana wizyta u lekarza, na ostrym dyżurze lub w szpitalu, bądź leczenie kortykosteroidem podanym doustnie, dożylnie lub domięśniowo.

W trwającym 8 tygodni badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znaczącą poprawę 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 17,8 l/min,



względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia doraźnie podawanego  $\beta$ -agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu porównywano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku 6 do 14 lat z łagodną astmą przewlekłą. Wykazano, że montelukast nie był gorszy od flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (*ang. asthma rescue-free days, RFD*), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była znacząca statystycznie (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), ale znajdowała się w granicach zdefiniowanych uprzednio jako „klinicznie nie gorsza”. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- Wartość FEV<sub>1</sub> zwiększyła 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 FEV<sub>1</sub> pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l (95% CI od -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> od początku badania wyrażone jako procent wartości należnej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV<sub>1</sub> 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  $\beta$ -agonistów, zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie otrzymującej montelukast i z 38,5 do 12,8 w grupie leczonej flutykazonem. Dla tego parametru średnia różnica pomiędzy 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 okres zaostrzenia astmy wymagającego 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 (*ang. odds ratio, OR*) był istotny i wynosił: 1,38 (95% CI 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. Różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była znacząca: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu u dorosłych wykazano znaczne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (*ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB*). Maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 22,33% w grupie otrzymującej montelukast i 32,40% w grupie placebo, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV<sub>1</sub> wynosił, odpowiednio, 44,22 minuty vs. 60,64 minuty. Działanie to było obserwowane przez cały okres 12-tygodniowego badania. Zmniejszenie EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 18,27% vs. 26,11%, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV<sub>1</sub> wynosił, odpowiednio, 17,76 minuty vs. 27,98 minuty). Działanie to wykazano w obu badaniach pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia  $\beta$ -agonisty odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) jest osiągane w ciągu 3 godzin ( $T_{max}$ ). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na  $C_{max}$  po podaniu doustnym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg  $C_{max}$  jest osiągane w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

Po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg dzieciom w wieku od 2 do 5 lat wartość  $C_{max}$  uzyskuje się po 2 godzinach. Średnia wartość  $C_{max}$  jest o 66% większa, a średnia wartość  $C_{min}$  mniejsza w porównaniu z wartością tego parametru osiąganą u osób dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

#### Dystrybucja

Montelukast w ponad 99% wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia związków promieniotwórczych po 24 godzinach po podaniu 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.

Izoenzym 2C8 układu cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo w jego metabolizmie mogą mieć minimalny udział izoenzymy 3A4 i 2C9, chociaż itrakonazol (inhibitor izoenzymu 3A4) nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych dorosłych osób otrzymujących 10 mg montelukastu na dobę. Na podstawie wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej ustalono, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

#### Eliminacja

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 wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

#### Charakterystyka leku w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg skali Childa-Pugha).

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

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

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT), stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami

toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawkach, przy których ekspozycja ogólnoustrojowa była >17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa >232-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest ponad 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa >69-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej przy ekspozycji ogólnoustrojowej >24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce 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. Ta dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000-krotnie większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (zakładając, że masa ciała pacjenta dorosłego wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że u myszy montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa w przybliżeniu >200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E421)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Hypromeloza  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Kroskarmeloza sodowa  
Aromat malinowy  
Aspartam (E951)  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

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

Blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkość opakowania: 28 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA  
ul. Półpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18478

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.01.2017 r.

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

20.09.2019 r.