

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Bluefish Pharma, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki zawiera 1,2 mg aspartamu (E 951).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Jasnoróżowe, nakrapiane, owalne, obustronnie wypukłe tabletki do rozgryzania i żucia, z wytłoczonym oznakowaniem „I” po jednej stronie i „112” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Bluefish Pharma jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych kortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających  $\beta$ -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Montelukast Bluefish Pharma może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Zalecana dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg podawana raz na dobę, wieczorem. Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, produkt Montelukast Bluefish Pharma należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne. Dla dzieci, które mają problemy w zażywaniu tabletki do rozgryzania i żucia, dostępna jest postać - granulaty (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego montelukast sodowy w postaci granulatu). Montelukast Bluefish Pharma w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

### Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Montelukast Bluefish Pharma na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu leczniczego Montelukast Bluefish Pharma zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia astmy.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo, zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

#### *Stosowanie produktu Montelukast Bluefish Pharma zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną:*

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna 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 przeciwwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać u pacjentów stopień kontroli objawów astmy.

#### *Stosowanie produktu Montelukast Bluefish Pharma w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym*

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Stan pacjenta należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. Jeżeli nie została osiągnięta zadowalająca odpowiedź, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia.

#### *Leczenie produktem Montelukast Bluefish Pharma w odniesieniu do innych metod leczenia astmy*

Podczas stosowania produktu Montelukast Bluefish Pharma jako leczenia wspomagającego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych kortykosteroidów produktem Montelukast Bluefish Pharma (patrz punkt 4.4).

Dla pacjentów dorosłych oraz młodzieży w wieku 15 lat i powyżej dostępne są tabletki powlekane 10 mg.

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

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg stanowią postać alternatywną przeznaczoną 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**

Pacjentów należy poinformować, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez

nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować krótko działającego  $\beta$ -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego  $\beta$ -agonisty, pacjenci powinni 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 krwionośnych, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo. Przypadki wystąpienia tego zespołu niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia kortykosteroidem stosowanym doustnie. Pomimo tego, że związek przyczynowy ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został ustalony, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas 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.

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym zgłaszano u osób dorosłych, młodzieży i dzieci przyjmujących produkt leczniczy Montelukast Bluefish Pharma (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 Bluefish Pharma, jeżeli takie zdarzenia wystąpią.

Montelukast Bluefish Pharma zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. U pacjentów chorych na fenyloketonurię należy wziąć pod uwagę, że każda tabletkę do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera aspartam w ilości odpowiadającej 0,674 mg fenyloalaniny na dawkę.

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

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

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: 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 izoenzymów 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 testowy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że

montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w znacznie mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym dotyczącym interakcji leków, w tym gdy zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa układową ekspozycję na montelukast. Nie jest wymagane dostosowanie dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, ale lekarze powinni wziąć pod uwagę, że częstość występowania działań niepożądanych może być zwiększona.

Na podstawie danych z badań *in vitro* nie oczekuje się występowania klinicznie istotnych interakcji leku z mniej silnymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

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

##### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) 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 można stosować w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

##### Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Montelukast może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

Montelukast oceniano w następujących badaniach klinicznych u pacjentów z astmą przewlekłą:

- Tabletki powlekane 10 mg u około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą.
- Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą.
- Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.
- Granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 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 następujące działania niepożądane, związane ze stosowaniem produktu leczniczego, były zgłaszane często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów leczonych montelukastem i występowały 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 6 miesięcy do 2 lat (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wypryskowe zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			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 zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat było leczonych montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej oraz 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również u tych pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

#### Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane odnotowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, zostały wymienione poniżej w tabeli, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz określoną terminologią działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych została ustalona na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych <sup>†</sup>	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
	trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko

Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drzenie)	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsywne, zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezja i (lub) hipostezja, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka‡	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 nerek i dróg moczowych	mimowolne oddawanie moczu u dzieci	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka‡	Często
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
* Częstość występowania: Zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach klinicznych: Bardzo często ( $\geq 1/10$ ), Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ), Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$ ), Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$ ), Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).		

† Działanie niepożądane zgłaszane jako bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.

‡ Działanie niepożądane zgłaszane jako częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących 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**

Brak szczegółowych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy, w których dorosłym pacjentom podawano montelukast 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 produktu leczniczego do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te zaobserwowano u dorosłych i u dzieci po przyjęciu dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów dorosłych i 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, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierna aktywność psychoruchowa.

#### 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: 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 eozynofików. 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 krwionośnych oraz napływ eozynofików.

#### Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela spowodowane podaniem β-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofików we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofików w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie). U osób dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby eozynofików 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% i 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min i 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania prowadzone z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi kortykosteroidami (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> 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: odpowiednio o -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 początkowej na leczenie, chociaż podczas 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% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu z beklometazonem, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną odpowiedź kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W trwającym 12 tygodni badaniu, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, powodował poprawę wskaźników kontroli astmy, 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, świszczącego oddechu, 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 β-agonistów i kortykosteroidów stosowanych „doraźnie” w przypadku zaostrzenia astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po podaniu pierwszej dawki.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat z astmą łagodną z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg jeden raz na



dobę znamiennie ( $p \leq 0,001$ ) zmniejszył częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ względem 2,34 EZ), [EZ został zdefiniowany jako utrzymywanie się przez  $\geq 3$  kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania  $\beta$ -agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W trwającym 8 tygodni badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, powodował 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 o 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 12 miesięcznym badaniu porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną wykazano, że montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększenia odsetka liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFDs), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia wartość RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w zakresie zwiększenia średniego odsetka RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie istotna (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako „klinicznie nie gorsza”. W ciągu 12-miesięcznego okresu leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły także stopień kontroli astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV<sub>1</sub> zwiększył się z 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w zakresie średniego zwiększenia wartości FEV<sub>1</sub>, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> od początku badania wyrażone jako procent wartości należnej FEV<sub>1</sub> wynosiło 0,6% w grupie otrzymującej montelukast oraz 2,7% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica średnich wartości procentowych zmian wartości należnej FEV<sub>1</sub> od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna i wynosiła -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali  $\beta$ -agonistę, zmniejszył się z 38,0 do 15,4 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 38,5 do 12,8 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami dla odsetka dni z zastosowaniem beta-agonisty, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 2,7 przy 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (napad astmy zdefiniowano jako okres zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio) (95% CI) był istotny i wynosił 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy działające ogólnie (głównie doustne) w czasie trwania badania wyniósł 17,8% w grupie otrzymującej montelukast oraz 10,5% w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła 7,3% przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu, w którym brali udział dorośli pacjenci, stwierdzono znaczące zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie wartości FEV<sub>1</sub> wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast 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 wynosił w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie wartości 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 badaniach działanie oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu 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 znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) jest osiągane po 3 godzinach (T<sub>max</sub>). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C<sub>max</sub> po doustnym podaniu produktu leczniczego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg C<sub>max</sub> występuje w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, natomiast 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, C<sub>max</sub> występuje w ciągu 2 godzin od podania leku. Średnie C<sub>max</sub> jest o 66% większe, natomiast C<sub>min</sub> jest mniejsze w porównaniu z wartością osiąganą u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki 10 mg.

### Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia znakowanego radioaktywnie związku po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych 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.

Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że w metabolizmie montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P450. Na podstawie dalszych wyników badań *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 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 wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

### Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów 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 wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniem

czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od dawki zalecanej 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, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy ze strony żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek powodujących ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. U małych zwierząt niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach prowadzonych na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania w dawce powodującej ponad 24-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu 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 dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E 421)  
Kroskarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Aspartam (E 951)  
Aromat wiśniowy  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/Aluminium po 28 tabletek.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Sztokholm  
Szwecja

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

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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