

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Promonta 10 mg, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki zawiera 100 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Beżowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Promonta 10 mg jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. U pacjentów z astmą oskrzelową, produkt Promonta 10 mg stosowany w leczeniu astmy łagodzi jednocześnie objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Produkt Promonta 10 mg jest również wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawką dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletki powlekana 10 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu Promonta 10 mg na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Produkt Promonta 10 mg można przyjmować niezależnie od posiłków.

Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu leczniczego Promonta 10 mg zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

Produktu leczniczego Promonta 10 mg nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które zawierają tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku, z niewydolnością nerek lub zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Brak danych dotyczących

stosowania produktu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Leczenie produktem leczniczym Promonta 10 mg a inne metody leczenia astmy

Produkt Promonta 10 mg można dołączyć do aktualnego schematu leczenia pacjenta.

Wziewne glikokortykosteroidy: produkt Promonta 10 mg może być stosowany pomocniczo u pacjentów, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów oraz „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie daje odpowiedniej kontroli klinicznej. Produktem leczniczym Promonta 10 mg nie należy nagle zastępować wziewnych glikokortykosteroidów (patrz punkt 4.4).

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

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. W takim przypadku pacjenci powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować produkt krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. W przypadku, gdy konieczne będzie zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego wziewnego β -agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

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

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę glikokortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z klinicznymi objawami 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 antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów z takimi objawami należy ponownie zbadać, i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

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

We wszystkich grupach wiekowych przyjmujących montelukast zgłaszano zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym, takie jak zmiany zachowania, depresja, myśli samobójcze (patrz punkt 4.8). Objawy te mogą być poważne i utrzymywać się, jeśli leczenie nie zostanie przerwane. Dlatego należy przerwać leczenie montelukastem, jeśli w trakcie wystąpią objawy neuropsychiatryczne. Należy poinformować pacjentów i (lub) ich opiekunów, aby zwracali uwagę na zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym i poinstruować ich, aby powiadomili lekarza w przypadku wystąpienia takich zachowań.

Produkt Promonta 10 mg zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować tego produktu.

Produkt Promonta 10 mg zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną 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 nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradolu z noretynodronem 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, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go z lekami pobudzającymi aktywność CYP3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują na to, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 *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 CYP 2C8, a w mniejszym stopniu są nim również 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym interakcji między lekami obejmującymi montelukast i gemfibrozyl (inhibitor CYP 2C8 oraz 2C9) wykazano, że gemfibrozyl zwiększa ponad 4,4 razy ogólnoustrojową ekspozycję na montelukast. Nie ma konieczności rutynowej zmiany dawkowania montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8, jednak lekarz powinien mieć na uwadze możliwe zwiększenie ryzyka działań niepożądanych.

Na podstawie danych uzyskanych z badań *in vitro* nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji ze słabszymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprym). Stosowanie montelukastu równocześnie z itrakonazolem, który jest silnym inhibitorem CYP 3A4, nie powodowało znaczącego 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.

Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań produktu w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (tj. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast może być stosowany podczas 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 przenika do mleka kobiecego.

Montelukast może być stosowany w okresie karmienia piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast został oceniony w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg w grupie około 4000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych z astmą
- tabletki powlekane 10 mg w grupie około 400 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszych, z astmą i z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg w grupie około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 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	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)	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		

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 profilu bezpieczeństwa.

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz z określeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych opierają się na badaniach klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	Określenie zdarzenia niepożądanego	Kategoria częstości występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zwiększona skłonność do występowania krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Zaburzenia snu, w tym: koszmary senne, bezsenność,	Niezbyt często

	somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój, pobudzenie, włączając zachowania agresywne lub wrogość, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie)	
	Zaburzenia równowagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, zacinanie się w mowie, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezja / niedoczulica, drgawki	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), Eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka ² , nudności ² , wymioty ²	Często
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, miąższowe i mieszane uszkodzenie wątroby)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ²	Często
	Siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym skurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka ²	Często
	Astenia / zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki	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 ($< 1/10\ 000$).		
¹ Działanie niepożądane, zgłaszane jako „Bardzo częste” zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.		
² Działanie niepożądane, zgłaszane jako „Częste” zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.		
³ 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 181 C

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 dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W badaniach dotyczących przewlekłej astmy, w których 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 leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz dawki nawet 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. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty, nadmierna aktywność psychomotoryczna.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany z organizmu podczas dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora leukotrienowego

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 eozynofilów. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy, wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT). Receptory CysLT typu-1 (CysLT1) występują w drogach oddechowych u ludzi (w tym w komórkach mięśni gładkich dróg oddechowych i makrofagach występujących w drogach oddechowych) oraz w innych komórkach prozapalnych (w tym eozynofilach i komórkach macierzystych szpiku). CysLT mają związek z patofizjologią astmy i alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. W astmie, działania zależne od leukotrienów obejmują skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofilów. W alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa CysLT są uwalniane z błony śluzowej nosa po ekspozycji na alergen, zarówno we wczesnej, jak i w późnej fazie reakcji i są związane z występowaniem objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa. Przeprowadzony test prowokacji wewnątrznosowej z zastosowaniem CysLT wykazał nasilenie niedrożności przewodów nosowych i objawów zatkania nosa.

Działanie farmakodynamiczne

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, wiążącym się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT1. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach, takich, jak 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. 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

spowodowanego narażeniem na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofiliów we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszyło liczbę eozynofiliów w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie) oraz 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, powodował znaczącą poprawę mierzonej rano natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) (zmiana o 10,4% w porównaniu z 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 L/min w porównaniu z 3,3 L/min względem wartości początkowej) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana odpowiednio 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 może zwiększać kliniczne działanie wziewnych glikokortykosteroidów (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej dla beklometazonu w postaci wziewnej stosowanego jednocześnie z montelukastem w porównaniu do samego beklometazonu wynosiła odpowiednio dla FEV₁: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β-agonisty: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg 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 (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej dla montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła odpowiednio dla FEV₁: 7,49% względem 13,3%; w odniesieniu do zużycia β-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem uzyskano podobną reakcję kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy wśród pacjentów leczonych montelukastem taką samą odpowiedź stwierdzono u około 42% pacjentów).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych w wieku 15 lat i starszych z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W tym badaniu, montelukast w dawce 10 mg w postaci tabletek podawany raz na dobę, wykazał statystycznie znamiennej poprawę w dobowej ocenie objawów zapalenia błony śluzowej nosa w porównaniu z placebo. Dobowa ocena objawów zapalenia błony śluzowej nosa jest wypadkową objawów nosowych występujących w ciągu dnia (przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty wyciek z nosa, kichanie, swędzenie nosa) i objawów występujących w nocy (przekrwienie błony śluzowej nosa po przebudzeniu, trudności w zasypianiu oraz ilość przebudzeń w ciągu nocy). Według ogólnej oceny pacjentów i lekarzy, poprawa objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa była znamiennej, w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była nadrzędnym celem tego badania.

W trwającym 8 tygodni badaniu, przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg podawany raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego w porównaniu z placebo (zmiana FEV₁ 8,71% w porównaniu z 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) 27,9 L/min w porównaniu z 17,8 L/min względem wartości początkowej) oraz zmniejszał zużycie doraźnie podawanego β-agonisty (-11,7% w porównaniu z +8,2% względem wartości początkowych).

Podczas trwającego 12 tygodni badania z udziałem pacjentów dorosłych wykazano istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie FEV₁ wynosiło 22,33% dla montelukastu i 32,40% dla placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% początkowego FEV₁ wynosił odpowiednio 44,22 minut i 60,64 minut). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu przeprowadzonym u dzieci (maksymalne zmniejszenie FEV₁ o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się

w granicach 5% FEV₁ mierzonych przed wysiłkiem: 17,76 minut względem 27,98 minut). W obu tych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem w porównaniu z placebo spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74% względem wartości początkowej i zmniejszenie całkowitego zużycia β-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}) występuje po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg podawano niezależnie od przyjmowania posiłków.

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

Dystrybucja

Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8–11 litrów. Badania na szczurach ze znakowanym radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie produktu leczniczego przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków radioaktywnych 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 w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo CYP 3A4 oraz CYP 2C9 mogą mieć niewielki wpływ, chociaż wykazano, że itrakonazol, inhibitor CYP 3A4 nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych osób otrzymujących montelukast w dawce 10 mg. Badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja:

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te, w połączeniu z 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 osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, przyjmuje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych 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 niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane występowały po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 232 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej).

W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach wpływu na płodność samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 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 z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem u zwierząt.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Kroskarmeloza sodowa
Disodu edetynian
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry Yellow 20A82938 o składzie:

Hypromeloza 6cP
Hydroksypropyloceluloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium.

28, 56 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14975

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.08.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/02/2024