

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Milukante, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 6 mg aspartamu (E 951).

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 130 mg mannitolu (E 421).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowa, okrągła, dwuwypukła tabletki z wytłoczonym napisem M5 po jednej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

Milukante jest również wskazany w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa jest jedna tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem.

Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat z objawami sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa jest jedna tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę. Czas podawania należy dostosować indywidualnie do potrzeb pacjenta.

Tabletkę należy rozgryźć zanim zostanie połknięta. Milukante należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.

#### *Zalecenia ogólne:*

Terapeutyczny wpływ produktu Milukante na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania produktu leczniczego Milukante zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

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. Dawkowanie jest takie samo, zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

#### *Stosowanie produktu leczniczego Milukante zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu:*

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać tylko wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu 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 napadami. 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 u pacjentów stopień kontroli objawów astmy.

#### *Leczenie produktem leczniczym Milukante a inne metody leczenia astmy:*

Jeżeli leczenie produktem leczniczym Montelukast stosowane jest jako terapia wspomagająca wobec wziewnych glikokortykosteroidów, nie należy nagle zastępować wziewnych glikokortykosteroidów produktem leczniczym Milukante (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat dostępny jest Milukante, tabletki do rozciskania i żucia 4 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**

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można 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 produkt leczniczy krótko działającego  $\beta$ -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego  $\beta$ -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 możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów 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-Straussa, często leczonego glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu czasami były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwracać szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Pacjenci z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, pomimo leczenia montelukastem, powinni nadal unikać przyjmowania kwasu acetylosalicylowego i innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych.

Produkt leczniczy Milukante zawiera 6 mg aspartamu w każdej tabletkie do rozgryzania i żucia. Aspartam jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią

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

**Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym, takie jak zmiany w zachowaniu, depresja i skłonności samobójcze były zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych przyjmujących montelukast (patrz punkt 4.8). Objawy mogą być poważne i utrzymywać się, jeśli leczenie nie zostanie przerwane. Dlatego należy przerwać leczenie montelukastem, jeśli podczas leczenia wystąpią zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym. Pacjentów i (lub) opiekunów należy poinformować o zdarzeniach o podłożu neuropsychiatrycznym i poinstruować o konieczności powiadomienia lekarza prowadzącego w przypadku wystąpienia takich zmian w zachowaniu.**

#### 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 (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 izoenzymów CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go 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 dotyczące interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (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. trimetoprymem). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4 nie powodowało istotnego zwiększenia ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

##### 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 leczniczego w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (tj. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Montelukast oceniano w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg w grupie około 4000 dorosłych pacjentów oraz młodzieży w wieku 15 lat i starszej.
- 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 ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli i młodzież w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku od 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)

Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			nadmierne pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, 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.

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie 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 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, drżenie <sup>§</sup> )	Niezbyt często
	zaburzenia koncentracji, zaburzenia pamięci	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senna, 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-Straussa (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (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 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
	wysypka <sup>‡</sup>	Często

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	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
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: Zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach 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> Działanie niepożądane zgłaszane jako Bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p><sup>‡</sup> Działanie niepożądane zgłaszane jako Częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak dokładnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy 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, bez 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 dzieci po przyjęciu 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 stosowania u pacjentów dorosłych i 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 psychoruchowa.

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

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, wywołując między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ eozynofików.

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) oraz we krwi obwodowej, powodując kliniczną poprawę kontroli astmy.

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 znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana o -26,1% vs -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 z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (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 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 β-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu, porównującym skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z łagodną astmą przewlekłą, montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększania odsetka dni, w których nie było konieczne doraźne stosowanie leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFDs), co było pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Średnio, podczas 12-miesięcznego okresu leczenia, odsetek RFD zwiększył 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, pod względem zwiększenia wartości odsetka RFD dla astmy obliczonego metodą najmniejszych kwadratów była

istotna statystycznie (-2,8, z 95% CI (przedział ufności) od -4,7 do -0,9), ale utrzymywała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza. Zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły także stopień kontroli astmy w drugorzędowych zmiennych, ocenianych podczas 12-miesięcznego okresu leczenia:

- FEV<sub>1</sub> zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Różnica wartości FEV<sub>1</sub> pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l z 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie w stosunku do wartości początkowej, wyrażonej jako procent należnej wartości FEV<sub>1</sub>, wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów wyrażonych jako % należnej wartości FEV<sub>1</sub> dla zmiany w stosunku do wartości początkowych, była istotna: -2,2%, z 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Odsetek dni, w których zastosowano β-agonistę, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Różnica pomiędzy grupami w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów dla odsetka dni z zastosowaniem β-agonisty, była istotna: 2,7%, z 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (napad astmy zdefiniowany jako okres zaostrzenia astmy wymagającego zastosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniejszej 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, OR) (95% CI) był istotny i wynosił 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie przyjmującej flutykazon. Różnica pomiędzy grupami w wartościach obliczonych metodą najmniejszych kwadratów była istotna: 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 (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 glikokortykosteroidy, 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

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C<sub>max</sub>) występuje po 3 godzinach (T<sub>max</sub>). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C<sub>max</sub> po doustnym podaniu preparatu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku 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 lek osiąga C<sub>max</sub> 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 leku przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenia znakowanego radioaktywnie związku po 24 godzinach od podania leku we wszystkich pozostałych tkankach były minimalne.

#### Metabolizm

Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych u dorosłych i dzieci stężenia metabolitów montelukastu w osoczu w stanie stacjonarnym były niewykrywalne.

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 na dobę.

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 zaburzeniami 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 zaburzeniami 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 ponad 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 ogólnoustrojowej 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 doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce do 5 000 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* ani *in vivo* oraz nie działał rakotwórczo u gryzoni.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Mannitol  
Krospowidon  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)  
Hydroksypropyloceluloza  
Disodu edetynian  
Aromat wiśniowy  
Aspartam (E 951)  
Talk  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blistry aluminium/aluminium: 28 tabletek.

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

Brak specjalnych wymagań.

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

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów  
Polska

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

14976

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.11.2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2015

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

15.05.2024