

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Astmodil, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

- aspartam (E 951) 0,625 mg w tabletkce,
- glukoza 10,13 mg w tabletkce,
- alkohol benzylowy 0,081 mg w tabletkce,
- etanol 0,041 mg w tabletkce,
- d-limonen – składniki aromatu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Tabletki barwy białej do kremowej, okrągłe, obustronnie wypukłe, bez plam i uszkodzeń, z wytłoczoną cyfrą „5” z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Astmodil jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie” stosowanych krótko działających β -agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Astmodil może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej.

Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat jest 1 tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg podawana raz na dobę, wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Astmodil należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po nim. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawek nie jest konieczne.

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Astmodil na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania.

Pacjentów należy poinformować, że leczenie produktem leczniczym Astmodil należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy. Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest niezależna od płci.

Stosowanie produktu leczniczego Astmodil zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną:

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek glikokortykosteroidów wziewnych 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 jeżeli pacjenci nie potrafią stosować glikokortykosteroidów 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 przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie produktu leczniczego Astmodil a inne metody leczenia astmy:

Podczas stosowania produktu leczniczego Astmodil jako leku pomocniczego do wziewnych glikokortykosteroidów, nie należy nagle zastępować glikokortykosteroidów w postaci wziewnej produktem leczniczym Astmodil (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone do stosowania u dorosłych i młodzieży w wieku od 15 lat. Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są przeznaczone do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 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 przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować krótko działającego β -agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego 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 możliwość zmniejszenia dawki glikokortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatycznie, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń krwionośnych, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie

zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia glikokortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z wystąpieniem zespołu Churga-Strauss. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na występujące u pacjenta: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany u nich schemat leczenia.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek do rozgryzania i żucia u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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

Produkt leczniczy Astmodil zawiera substancje pomocnicze – aspartam (E 951), sól oraz etanol, alkohol benzylowy, d-limonen (będące składnikami aromatu).

Produkt leczniczy Astmodil zawiera **aspartam**, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci chorzy na fenyloketonurię powinni wziąć pod uwagę, że każda tabletkę do rozgryzania i żucia zawiera 0,625 mg aspartamu, co stanowi 0,35 mg fenyloalaniny. Brak klinicznych i nieklinicznych danych dotyczących stosowania aspartamu u niemowląt poniżej 12. tygodnia życia.

Produkt leczniczy Astmodil zawiera **sól**. Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 1 tabletkę do rozgryzania i żucia, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Astmodil zawiera **maltodekstrynę**, będącą składnikiem aromatu, która jest źródłem **glukozy**. Astmodil 5 mg zawiera 10,13 mg glukozy w jednej tabletkę do rozgryzania i żucia. Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Ponadto, produkt leczniczy Astmodil zawiera następujące substancje pomocnicze, wchodzące w skład aromatu:

- **alkohol benzylowy** – lek zawiera 0,081 mg alkoholu benzylowego w jednej tabletkę. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne. Podanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych w tym zaburzeń oddychania (tzw. „gaspingsyndrome”). Nie podawać noworodkom (do 4 tygodnia życia) bez zalecenia lekarza. Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień bez zalecenia lekarza lub farmaceuty. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią i pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem leku, gdyż duża ilość alkoholu benzylowego może gromadzić się w ich organizmie i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną);
- **etanol** – ten lek zawiera 0,041 mg alkoholu (etanolu) w jednej tabletkę. Ilość alkoholu w jednej tabletkę tego leku jest równoważna mniej niż 1 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

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 leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol 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 CYP 3A4, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w ciąży:

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 przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (np. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Astmodil może być stosowany podczas ciąży jedynie wtedy, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Stosowanie w okresie karmienia piersią:

Badania na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3).

Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie należy się spodziewać, że montelukast mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4000 dorosłych pacjentów z astmą w wieku 15 lat i starszych;
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 pacjentów w wieku 6 do 14 lat.

W badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo, u pacjentów z astmą leczonych montelukastem często ($>1/100$, $<1/10$) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, związane ze stosowaniem, występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci 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	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
---	--	--

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

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenie górnych dróg oddechowych.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność krwawienia.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofilów w wątrobie.

Zaburzenia psychiczne: zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój ruchowy, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, drżenie, depresja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach, zacinanie się w mowie – bardzo rzadko (<1/10 000).

Zaburzenia układu nerwowego: senność, zawroty głowy, hipostezja, parestezja, drgawki.

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: krwawienie z nosa.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość błon śluzowych jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, siniaczenie, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk, gorączka.

U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem zgłaszano bardzo rzadkie przypadki występowania zespołu Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4).

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 dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W długotrwałych badaniach dotyczących astmy, w których montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych w dawkach do 900 mg na dobę przez około tydzień, nie stwierdzono klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz dawki tak dużej, jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa 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, wzmożona aktywność psychoruchowa.

Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania ogólnego, antagonistą receptora leukotrienowego.

Kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu zapalnym, uwalnianymi z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów). Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT), występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje ze strony dróg oddechowych, między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (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 powodowało hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy skurczu oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofilów w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby eozynofilów 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 FEV₁ (zmiana o 10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego PEF_R (zmiana o 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne 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 FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04 %; zmiana zużycia β -agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji początkowej na leczenie, chociaż podczas 12 tygodni obserwacji w tym badaniu, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%).

Jednakże w porównaniu z beklometazonem u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną, tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem.

W trwającym 8 tygodni badaniu, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę czynności układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFr odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia doraźnie 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 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:

FEV₁ 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 leczonej flutykazonem. Różnica wartości FEV₁ 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, wyrażone jako procent należnej wartości FEV₁, 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 FEV₁ 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 zdefiniowano 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) (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 z udziałem pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie wartości FEV₁ wynosiło 22,33% w grupie przyjmującej montelukast w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ 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 FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min).

W obu badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami (dawkowanie 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 znamienne poprawę kontroli astmy (zmiana FEV₁ 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_{max}) jest osiągane w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu leczniczego. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Dalsze 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.

Wydalenie

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu dawki znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a <0,2% w moczu. Wyniki te w połączeniu z szacunkowymi wartościami biodostępności montelukastu po podaniu doustnym wskazują na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone prawie wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu leku w dawce powodującej >17 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach 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 badaniach 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 niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego tworzenia się kości w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w maksymalnej dawce 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 (zakładając, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hydroksypropyloceluloza

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol

Kroskarmeloza sodowa

Aspartam (E 951)

Aromat wiśniowy K (zawiera m.in. maltodekstrynę, sorbinian potasu (E 202), alkohol etylowy, alkohol benzylowy, gumę arabską (E 414), d-limonen)

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika: 30 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z zakrętką PP z pojemnikiem LDPE ze środkiem pochłaniającym wilgoć w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania:

28 tabletek - 1 pojemnik po 28 tabletek

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.

ul. Józefów 9

99-300 Kutno

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 18411

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.06.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO