

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast LEK-AM, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 10 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 115,89 mg laktozy jednowodnej w każdej tabletki. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki powlekane, o średnicy 9 mm, obustronnie wypukłe, bez oznaczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Montelukast LEK-AM 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 zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy. U pacjentów z astmą oskrzelową, Montelukast LEK-AM stosowany w leczeniu astmy łagodzi jednocześnie objawy sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Montelukast LEK-AM jest również wskazany w zapobieganiu astmie, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka dla osób dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą lub z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa to jedna tabletki powlekana 10 mg raz na dobę, wieczorem.

Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ produktu leczniczego Montelukast LEK-AM na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie od rozpoczęcia leczenia. Montelukast LEK-AM, 10 mg można przyjmować niezależnie od posiłków. Pacjentom należy zalecić kontynuowanie przyjmowania tego produktu leczniczego zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak również w okresach zaostrzenia astmy. Produktu leczniczego Montelukast LEK-AM nie należy stosować jednocześnie z innymi lekami, które zawierają tę samą substancję czynną, montelukast.

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

Leczenie produktem leczniczym Montelukast LEK-AM a inne metody leczenia astmy

Montelukast LEK-AM można dołączyć do aktualnego schematu leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Produktem leczniczym Montelukast LEK-AM w postaci tabletek powlekanych 10 mg nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Montelukast LEK-AM w postaci tabletek powlekanych 10 mg u dzieci w wieku poniżej 15 lat.

Dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat przeznaczone są tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg.

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

Sposób podawania

Do stosowania doustnego. Tabletki należy popić odpowiednią ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na montelukast lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich „doraźnie” odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować produkt leczniczy krótko działającego β -agonisty w postaci wziewnej. Jeśli konieczne będzie zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego β -agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zasięgnąć porady 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 przeciwastrymatyczne, 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 niekiedy były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia glikokortykosteroidem stosowanym doustnie. Pomimo tego, że związek przyczynowy ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego nie został ustalony, lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

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

Zdarzenia o podłożu neuropsychiatrycznym, takie jak zmiany w zachowaniu, depresja i skłonności samobójcze były zgłaszane we wszystkich grupach wiekowych przyjmujących montelukast (patrz punkt 4.8). Objawy te 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.

Laktoza

Montelukast LEK-AM zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Montelukast LEK-AM zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach interakcji leków, montelukast w zalecanej dawce klinicznej nie wpływał istotnie klinicznie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretynndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymów CYP 3A4, 2C8 i 2C9, należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, 2C8 i 2C9, takimi jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat testowy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży lub rozwój zarodka i (lub) płodu.

Dostępne dane z opublikowanych prospektywnych i retrospektywnych badań kohortowych dotyczących stosowania montelukastu u kobiet w ciąży, oceniających poważne wady wrodzone nie wykazały ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Dostępne badania mają ograniczenia metodologiczne, w tym małą liczebność próby, w niektórych przypadkach retrospektywne zbieranie danych oraz niespójne grupy porównawcze.

Montelukast LEK-AM można stosować w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Montelukast oceniano w następujących badaniach klinicznych:

- tabletki powlekane 10 mg u około 4 000 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą;
- tabletki powlekane 10 mg u około 400 pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej z astmą i występującym jednocześnie sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa;
- tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą.

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane, związane ze stosowaniem montelukastu, były zgłaszane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) u pacjentów z astmą, leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli lub 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 montelukastu przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat nie stwierdzono zmiany profilu bezpieczeństwa stosowania.

Wykaz działań niepożądanych w ujęciu tabelarycznym

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych†	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
	trombocytopenia	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie [§])	Niezbyt często
	zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci, tiki	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze), objawy obsesyjno-kompulsywne, zacinanie się w mowie	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezja i (lub) hipostezja, napady drgawkowe	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	zespół Churga-Strauss (ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS) (patrz punkt 4.4), eozynofilia płucna	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka‡, nudności‡, wymioty‡	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często

	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka‡	Często
	siniačenje, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	mimowolne oddawanie moczu u dzieci	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka‡	Często
	osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często
<p>* Częstość występowania: zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach klinicznych montelukastu: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).</p> <p>‡Działanie niepożądane zgłaszane jako bardzo częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>‡Działanie niepożądane zgłaszane jako częste zarówno u pacjentów leczonych montelukastem, jak i u pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych.</p> <p>§Kategoria częstości: 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

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

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

Objawy przedawkowania

Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i należały do nich: ból brzucha, senność, nadmierne pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierna aktywność psychoruchowa.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Brak dokładnych informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. Nie wiadomo, czy montelukast jest usuwany w trakcie dializy otrzewnowej lub hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagoniści receptora leukotrienowego;
kod ATC: R03DC03

Mechanizm działania

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) są eikozanoidami o silnym działaniu prozapalnym, uwalnianymi 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 o dużym powinowactwie i selektywności w stosunku do receptora 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, wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofilów we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W odrębnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofilów 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, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV₁ (zmiana o 10,4% i 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana o 24,5 l/min i 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β -agonisty (zmiana o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą otrzymującą placebo, pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znaczące zmniejszenie objawów astmy występujących w dzień i w nocy.

Badania prowadzone z udziałem pacjentów dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnymi glikokortykosteroidami (procentowa zmiana FEV₁ 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 μ g, 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 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 odpowiedź kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

Przeprowadzono badanie kliniczne w celu oceny skuteczności montelukastu w leczeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u pacjentów dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i starszej 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 znaczącą 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 znacząca, w porównaniu z placebo. Ocena skuteczności w astmie nie była nadrzędnym celem tego badania.

W badaniu trwającym 8 tygodni, 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 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 tygodni badaniu, w którym brali udział dorośli pacjenci, stwierdzono znaczące 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 (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 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 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

Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągane po 3 godzinach (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 tabletkę powlekaną 10 mg podawano niezależnie od czasu 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%, natomiast 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 z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia znakowanego radioaktywnie związku po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich innych tkankach.

Metabolizm

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

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

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, objawy ze strony żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu

dawek powodujących ponad 17-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. U małp działania niepożądane wystąpiły po podaniu dawek od 150 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 232-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej). W badaniach prowadzonych na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania w dawce powodującej ponad 24-krotnie większe narażenie ogólnoustrojowe niż stosowana dawka kliniczna. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe ponad 69-krotnie większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono nieznaczne zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną zwierząt przy narażeniu ogólnoustrojowym ponad 24-krotnie większym niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej badanej dawce do 5 000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Ta dawka odpowiada dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry II White 33G28684
Hypromeloza 6cP (E464)
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 3350
Laktoza jednowodna
Triacetyna

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 i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: 28 tabletek (4 blistry po 7 tabletek).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne LEK-AM Sp. z o.o.
ul. Ostrzykowizna 14A
05-170 Zakroczym
Polska
Tel.: +48 22 785 27 60
Faks: +48 22 785 27 60 wew. 106

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22712

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02.10.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.08.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO