

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ApoMontessan, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 4 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Aspartam (E 951). Każda tabletki zawiera 2,4 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „APO” po jednej stronie i „M4” po drugiej stronie. Tabletki mogą być nakrapiane.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ApoMontessan jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których wyniki leczenia wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi, krótko działającymi β -agonistami są niezadowolające.

ApoMontessan może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy, wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować wziewnych kortykosteroidów (patrz punkt 4.2).

ApoMontessan jest także wskazany w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku od 2 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej.

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, przyjmowana raz na dobę, wieczorem.

Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, ApoMontessan należy przyjąć 1 godzinę przed lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie ma konieczności dostosowania dawki. Po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Należy przerwać stosowanie leku w przypadku braku uzyskania odpowiedzi na leczenie. U dzieci poniżej 2 lat nie zaleca się stosowania tabletek do rozgryzania i żucia, zawierających montelukast sodowy w ilości odpowiadającej 4 mg montelukastu.

Dawkowanie

Zalecenia ogólne:

Terapeutyczny wpływ montelukastu na parametry kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że przyjmowanie produktu ApoMontessan należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

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

Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną: Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, z przewlekłą astmą łagodną, należy rozważyć jedynie u pacjentów, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające zastosowania doustnych kortykosteroidów oraz jeśli nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz na tydzień, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz na tydzień oraz prawidłową czynnością płuc między epizodami. Jeśli nie udaje się osiągnąć zadowalającej kontroli astmy podczas leczenia po wystąpieniu epizodu (zazwyczaj w okresie jednego miesiąca), należy rozważyć konieczność zastosowania dodatkowego leczenia lub inne leczenie przeciwzapalne, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie montelukastu u dzieci w wieku od 2 do 5 lat w profilaktyce astmy, której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym: U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być dominującym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Należy ocenić stan kliniczny pacjenta po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem. Jeśli nie osiągnie się zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leczenia lub inne leczenie.

Leczenie montelukastem w odniesieniu do innych metod leczenia astmy: Jeśli ApoMontessan jest stosowany pomocniczo podczas leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów podawanych wziewnie produktem zawierającym montelukast (patrz punkt 4.4).

Dla dzieci w wieku 6 do 14 lat dostępne są 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia.
Dla pacjentów w wieku 15 lat i starszych dostępne są 10 mg tabletki powlekane.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie astmy przewlekłej u bardzo małych dzieci (w wieku od 6 miesięcy do 2 lat) powinno być ustalone przez pediatrę lub pulmonologa.

Należy poinformować pacjentów, aby nigdy nie stosowali doustnie montelukastu w celu leczenia ostrych napadów astmy, a do tego celu pacjenci powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich „doraźnie” odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy zastosować wziewnie krótko działającego β -agonistę. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle dawki krótko działającego β -agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zgłosić się po poradę do lekarza.

Montelukastem nie należy nagle zastępować wziewnych lub doustnych kortykosteroidów.

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki doustnych kortykosteroidów w przypadku, gdy stosuje się je jednocześnie z montelukastem.

U pacjentów stosujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, rzadko może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu wynikały czasami ze zmniejszenia dawki lub odstawienia terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Mimo, że nie ustalono związku przyczynowego ze stosowaniem antagonistów receptora leukotrienowego, lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na występujące u pacjentów objawy eozynofilii, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie się objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjentów z takimi objawami należy ponownie przebadać oraz ponownie ocenić stosowany u nich schemat leczenia.

Montelukast zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci z fenyloketonurią powinni uwzględnić, że każda tabletką 4 mg do rożgryzania i żucia zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 1,347 mg fenyloalaniny w przeliczeniu na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi stosowanymi rutynowo w profilaktyce i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana dawka kliniczna montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących produktów: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol z noretysteronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów stosujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z induktorami CYP 3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak fenytoina, fenobarbital oraz ryfampicyna.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednak dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu i rozyglitazonu (substrat badawczy reprezentatywny dla produktów metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast będzie znacząco zmieniał metabolizm produktów 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 którym zastosowano montelukast z gemfibrozylem (inhibitorem zarówno CYP 2C8, jak i 2C9) wykazano, że gemfibrozyl 4,4-krotnie zwiększa 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Ograniczone dane z dostępnych baz danych, dotyczące zastosowań w okresie ciąży, nie wskazują na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano po wprowadzeniu montelukastu do obrotu na całym świecie.

ApoMontessan może być stosowany w okresie ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Badania na szczurach wykazują, że montelukast przenika do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego.

ApoMontessan 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

Nie jest spodziewany wpływ montelukastu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, bardzo rzadko zgłaszano występowanie senności lub zawroty głowy.

4.8 Działania niepożądane

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

- tabletki powlekane, 10 mg: u około 4000 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych,
- tabletki do rozgryzania i żucia, 5 mg: u około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,
- tabletki do rozgryzania i żucia, 4 mg: u 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

U pacjentów leczonych montelukastem często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w badaniach klinicznych zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, a występujące częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci dorośli 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 oraz dwa badania 56-tygodniowe; n=615)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461 oraz 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			wzmożone pragnienie

W badaniach klinicznych dotyczących długotrwałego stosowania montelukastu u ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u dorosłych i do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, profil bezpieczeństwa nie uległ zmianie.

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

Dane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie górnych dróg oddechowych [†]	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	zwiększona skłonność do krwawień	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja	Niezbyt często
	nacieki kwasochłonne w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	zaburzenia snu, w tym koszmary senne, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój, pobudzenie, w tym zachowania agresywne lub wrogie nastawienie, depresja, nadpobudliwość psychoruchowa (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drzenie [§])	Niezbyt często
	drzenie	Rzadko
	omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	zawroty głowy, senność, parestezje lub hipoestezje, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Straussa (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka [‡] , nudności [‡] , wymioty [‡]	Często
	suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowo komórkowe oraz uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii)	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	wysypka [‡]	Często
	siniaczenie, pokrzywka, świąd	Niezbyt często
	obrzęk naczynioruchowy	Rzadko
	rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka [‡]	Często
	astenia lub zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często

* Częstość występowania: Zdefiniowana dla działań niepożądanych na podstawie częstości występowania w badaniach klinicznych: Bardzo często (≥ 10), Często (≥ 100 do $<1/10$), Niezbyt często (≥ 1000 do $<1/100$), Rzadko ($\geq 10\ 000$ do $<1/1000$), Bardzo rzadko ($<1/10\ 000$).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania*
<p>‡ Działania 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Brak szczegółowych informacji dotyczących leczenia przypadków przedawkowania montelukastu. W badaniach nad przewlekłą astmą, montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych podawano 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. Dotyczyły one dorosłych i dzieci, którzy przyjęli dawkę tak dużą jak 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu u 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 oraz nadpobudliwość psychoruchowa.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora leukotrienowego.
Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC₄, LTD₄, LTE₄) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych. Te ważne mediatory uczestniczące w rozwoju astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi, wywołując różne reakcje, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem czynnym, który po podaniu doustnym wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast stosowany w małych dawkach wynoszących 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD₄. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po doustnym podaniu montelukastu. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez β-agonistę było addytywne z działaniem powodowanym przez montelukast. Montelukast hamował zarówno wczesną, jak i późną

fazę skurczu oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu wykazano, że leczenie montelukastem znamiennie zmniejszało liczbę granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych pacjentów montelukast w dawce 10 mg raz na dobę powodował znaczącą, w porównaniu z placebo, poprawę natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej mierzonej rano (FEV_1 ; zmiana odpowiednio o 10,4% vs 2,7% względem wartości początkowej), poprawę porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana odpowiednio o 24,5 l/min vs 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz znamiennie zmniejszał całkowite zużycie β -agonisty (zmiana odpowiednio o -26,1% vs -4,6% względem wartości początkowej). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znamiennie większa niż w grupie placebo.

Badania przeprowadzone z udziałem dorosłych pacjentów wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania z kortykosteroidami w postaci wziewnej (zmiana FEV_1 względem wartości początkowych podczas stosowania jednocześnie beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania wziewnego beklometazonu w monoterapii: odpowiednio o 5,43% vs 1,04%; zużycie β -agonisty: zmiana odpowiednio o -8,7% vs +2,64% względem wartości początkowej). W porównaniu z wziewnym beklometazonem (200 μ g dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwiał uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania to beklometazon charakteryzował się większą średnią skutecznością leczenia (zmiana względem wartości początkowych podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosiła w odniesieniu do FEV_1 : odpowiednio 7,49% vs 13,3%; w odniesieniu do zużycia β -agonisty: odpowiednio -28,28% vs -43,89%). Jednak w porównaniu do beklometazonu, u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną kliniczną odpowiedź (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem wystąpiła poprawa FEV_1 o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź odnotowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, trwającym 12 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę powodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od zastosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodu w postaci wziewnej lub z nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie stosowało innego leczenia kontrolującego astmę. Montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał nasilenie objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) oraz w nocy. U pacjentów stosujących montelukast mniejsze niż w grupie placebo było także zużycie β -agonistów i kortykosteroidów stosowanych „doraźnie” w przypadku nasilenia objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast odnotowano większą liczbę dni bez objawów astmy, niż w grupie placebo. Działanie lecznicze osiągnięto po pierwszej dawce.

W kontrolowanym badaniu placebo, trwającym 12 miesięcy, przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą i epizodami zaostrzenia, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znamiennie ($p \leq 0,001$) zmniejszał częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednie wartości: 1,6 vs 2,34), [EZ zdefiniowano jako utrzymywanie się przez co najmniej 3 kolejne dni objawów astmy w ciągu dnia, wymagających zastosowania β -agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy]. Odsetek zmniejszenia częstości występowania epizodów zaostrzenia astmy w ciągu roku wynosił 31,9% (95% CI: od 16,9 do 44,1).

W trwającym 8 tygodni badaniu, przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat, stosowanie 5 mg montelukastu raz na dobę znamiennie poprawiało, w porównaniu z placebo, wskaźniki czynności układu oddechowego (zmiana FEV_1 odpowiednio o 8,71% vs 4,16% względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min vs 17,8 l/min względem

wartości początkowej) oraz zmniejszało dawkę „doraźnie” stosowanych β -agonistów (zmiana odpowiednio o -11,7% vs +8,2% względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, przeprowadzonym z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, porównywano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wyniki badania wykazały porównywalne działanie obu produktów w zakresie dotyczącym zwiększenia odsetka liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania produktów przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD) (pierwszorzędowy punkt końcowy badania). Po 12 miesiącach leczenia średni wyrażony w procenach RFD zwiększył się z 61,6 do 84,0 w grupie stosującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie stosującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie średniego zwiększenia odsetka RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie znamienne (-2,8; 95 CI: od -4,7 do -0,9), lecz mieściła się w granicach uprzednio przyjętych jako brak różnicy klinicznej.

W ciągu 12 miesięcy stosowanego leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień kontroli astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- 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. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l (95% CI: od -0,06 do +0,02). Średnie zwiększenie FEV₁ w porównaniu z wartością początkową wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ w porównaniu z wartością początkową, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie znamienne i wynosiła -2,2% (95% CI: od -3,6 do -0,7).

- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali lek z grupy β -agonistów, zmniejszył się w grupie leczonej montelukastem z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona dla tego parametru metodą najmniejszych kwadratów, była statystycznie znamienne i wynosiła 2,7 (95% CI: od 0,9 do 4,5).

- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako zaostrzenie przebiegu astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, niezaplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2% w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6% w grupie leczonej flutykazonem; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) był statystycznie znamienne i wynosił 1,38 (95% CI: od 1,04 do 1,84).

- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) w czasie prowadzenia badania wynosił 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była statystycznie znamienne i wynosiła 7,3% (95% CI: od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem dorosłych stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli - EIB (maksymalne zmniejszenie FEV₁ w grupie stosującej montelukast wynosiło 22,33% w porównaniu z 32,4% w grupie placebo; czas powrotu do wartości mieszczących się w granicach 5% wyjściowego FEV₁ (tj. mierzonego przed wysiłkiem) wynosił w obu grupach odpowiednio 44,22 min vs 60,64 min). Takie działanie montelukastu utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkoterminowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie FEV₁: odpowiednio o 18,27% vs 26,11%; czas powrotu do wartości mieszczących się w granicach 5% wyjściowego FEV₁: odpowiednio 17,76 min vs 27,98 min). W obu badaniach działanie montelukastu oceniano pod koniec okresu oddzielającego dawkowanie raz na dobę.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, stosujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem powodowało, w porównaniu z placebo, 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: Montelukast jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po 3 godzinach (t_{max}) od podania. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu montelukastu. W badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg podawano niezależnie od czasu przyjmowania posiłku, wykazano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego.

Stężenie maksymalne u dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg występuje w ciągu 2 godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek zmniejsza ją do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat C_{max} występuje w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, podczas gdy średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u pacjentów dorosłych otrzymujących tabletkę 10 mg.

Dystrybucja: Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio od 8 do 11 litrów. Wyniki badań na szczurach z zastosowaniem znakowanego radioaktywnie montelukastu wskazują na minimalne przenikanie montelukastu przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia materiału promieniotwórczego po 24 godzinach od podania dawki były minimalne we wszystkich pozostałych tkankach.

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

W badaniach *in vitro* przy użyciu mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w metabolizmie montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 i 2C9 cytochromu P450. Wyniki dalszych badań *in vitro* z mikrosomami ludzkiej wątroby wykazują, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja: Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych dorosłych wynosi średnio 45 ml/min. Po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie montelukastu 86% radioaktywności wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki, a mniej niż 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.

Szczególne grupy 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, nie należy się spodziewać konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących 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 do stosowania u dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Działanie takie nie występowało podczas stosowania lekuw zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego montelukastu, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami

toksycznego działania montelukastu u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu montelukastu 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 przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 razy większej od klinicznej ekspozycji ogólnoustrojowej. W badaniu płodności samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69 razy większa 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, po ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 razy większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym doustnym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w dawkach maksymalnie 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 zgonów. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (zakładając masę ciała dorosłego pacjenta wynoszącą 50 kg).

W badaniach na myszach wykazano, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około >200 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż dawka kliniczna) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania UVA, UVB lub światłem widzialnym.

Nie wykazano działania mutagennego montelukastu w testach *in vitro* ani *in vivo* oraz nie stwierdzono działania rakotwórczego u gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium; opakowania po 10, 28, 30, 98 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19562

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2015