

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukastum Synthon 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza: aspartam (E 951) 1,2 mg na tabletkę

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką do rozgryzania i żucia

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są różowe, obustronnie wypukłe, mają kształt kapsułki. Tabletki mają wytłoczony napis „M9UT” i „4” z jednej strony.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych doraźnie krótko działających β -mimetyków są niezadowalające.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg mogą również stanowić alternatywę dla małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są również wskazane w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podanie doustne.

Ten produkt leczniczy należy podawać dzieciom pod nadzorem osób dorosłych. Dla dzieci, które mają problemy z przyjmowaniem tabletek do rozgryzania i żucia, dostępny jest produkt w postaci granulatu.

Dawka dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat to jedna tabletką do rozgryzania i żucia 4 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Montelukast należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg nie są zalecane do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ montelukastu na wskaźniki kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że przyjmowanie montelukastu należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest taka sama, niezależnie od płci.

Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu jako leczenia alternatywnego zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu 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 kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż raz w tygodniu, ale rzadziej niż raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż raz w tygodniu oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy kolejnymi epizodami. Jeśli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć zastosowanie dodatkowego leku przeciwwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjentów.

Stosowanie montelukastu w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany przez wysiłek fizyczny

U pacjentów w wieku od 2 do 5 lat skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia kortykosteroidami wziewnymi. Stan pacjentów należy ocenić po upływie 2 do 4 tygodni leczenia montelukastem. W razie nie uzyskania zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Leczenie montelukastem a inne metody leczenia astmy

Podczas stosowania montelukastu jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów wziewnych montelukastem (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są przeznaczone dla dorosłych i młodzieży w wieku 15 lat i więcej.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są przeznaczone dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 14 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjentów należy poinformować, że nie wolno stosować montelukastu w postaci doustnej do leczenia 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 zastosować krótko działający wziewny β -mimetyk. Jeśli konieczne jest zastosowanie większej niż zwykle liczby inhalacji krótko działających β -mimetyków, pacjenci powinni jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na możliwość zmniejszenia dawki kortykosteroidów doustnych podczas jednoczesnego stosowania montelukastu.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastrymatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z klinicznymi objawami zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, ale nie zawsze, związane były ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem kortykosteroidów doustnych. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z wystąpieniem zespołu Churga-Straussa. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na takie objawy, jak eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatia. Pacjentów, u których występują takie objawy, należy ponownie przebadać i zweryfikować stosowany dotychczas schemat leczenia.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg zawierają aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci z fenyloketonurią muszą wiedzieć, że każda tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 0,674 mg fenyloalaniny na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

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

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital, pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP 3A4, dlatego 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 testowy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża i laktacja

Stosowanie w czasie ciąży

Ograniczona ilość danych pochodzących z baz danych dotyczących zastosowań leku w ciąży nie sugerują istnienia związku przyczynowego między stosowaniem montelukastu i występowaniem wad rozwojowych (tj. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję tylko w przypadku stosowania bardzo dużych dawek (patrz punkt 5.3).

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

Stosowanie w okresie laktacji

Nie wiadomo, czy montelukast przenika do mleka kobiecego. Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że montelukast przenika do mleka. Montelukastu nie należy stosować w okresie laktacji, ponieważ nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa dla niemowlęcia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie należy się spodziewać, że montelukast mógłby wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- 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.

Częstość występowania działań niepożądanych została sklasyfikowana z zastosowaniem następującej terminologii: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W badaniach klinicznych następujące działania niepożądane były zgłaszane często ($> 1/100$, $< 1/10$) u pacjentów leczonych montelukastem i występowały częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Dorośli 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)	Dzieci w wieku od 2 do 5 lat (jedno badanie 12-tygodniowe; n=461) (jedno badanie 48-tygodniowe; n=278)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			wzmoczone pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz do 12 miesięcy u dzieci w wieku od 6 do 14 lat, nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa leku.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej, a 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Również w tej grupie pacjentów profil bezpieczeństwa nie zmieniał się podczas długotrwałego leczenia.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia serca

kołatanie serca

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

zwiększona skłonność do krwawień

Zaburzenia układu nerwowego

zawroty głowy, senność, parestezje, hipostezje, drgawki

Zaburzenia żołądka i jelit

biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, niestrawność, nudności, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

obrzęk naczynioruchowy, siniaczenie, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

ból stawów, ból mięśni, w tym kurcze mięśni

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

osłabienie, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk

Zaburzenia układu immunologicznego

reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby

Zaburzenia psychiczne

zaburzenia snu, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, drażliwość, lęk, niepokój, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne, drżenie, depresja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze) w bardzo rzadkich przypadkach.

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

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz tak dużej dawki jak 1 000 mg (około 61 mg/kg mc. u 42-miesięcznego dziecka). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów dorosłych i dzieci. W większości przypadków przedawkowania nie wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej występujące działania niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadmierną aktywność psychoruchową.

Leczenie

Brak informacji dotyczących leczenia przedawkowania montelukastu. W badaniach dotyczących leczenia przewlekłej astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych – do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Antagonista receptora leukotrienowego

Kod ATC: R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i eozynofików. Te ważne mediatory sprzyjające rozwojowi astmy wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinylowych (CysLT) występującymi w drogach oddechowych u ludzi i wywołują reakcje dotyczące dróg oddechowych, w tym skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zmianę przepuszczalności naczyń oraz napływ eozynofików.

Montelukast jest związkiem aktywnym, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast już 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 -mimetyku nasilało się pod wpływem montelukastu. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę skurczu oskrzeli wywołanego prowokacją antygenową. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę eozynofików w krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i dzieci. W osobnym badaniu leczenie montelukastem znacząco zmniejszało liczbę eozynofików w drogach oddechowych (mierzoną w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby eozynofików w krwi obwodowej wraz z kliniczną poprawą 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 10,4% w porównaniu do 2,7% względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (zmiana 24,5 l/min w porównaniu do 3,3 l/min względem wartości początkowej) oraz spowodował znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β -mimetyków (-26,1% w porównaniu do -4,6% względem wartości początkowej).

W porównaniu z grupą otrzymującą 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 kortykosteroidami wziewnymi (procentowa zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości wyjściowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu wynosiła odpowiednio: 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia β -mimetyku: odpowiednio -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 μ g dwa razy na dobę, dozownik z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej początkowej reakcji 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 -mimetyków: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże, w porównaniu do beklometazonu, 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 zaobserwowano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę spowodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego astmę (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub w nebulizacji). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie otrzymywało innych leków kontrolujących astmę. Montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności) i w nocy. Ponadto w grupie przyjmującej montelukast, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono zmniejszenie zużycia β -mimetyków i kortykosteroidów stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia objawów astmy. U pacjentów przyjmujących montelukast przez dłuższy okres nie występowały objawy astmy, w porównaniu z placebo. Działanie lecznicze wystąpiło po pierwszej dawce.

W badaniu klinicznym trwającym 12 miesięcy i kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 2 do 5 lat z astmą o łagodnym nasileniu z okresowymi zaostrzeniami, montelukast podawany w dawce 4 mg raz na dobę zmniejszył istotnie ($p < 0,001$) częstość występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 i 2,34). [Zaostrzenie astmy zostało zdefiniowane jako utrzymywanie się przez co najmniej 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β -mimetyku lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji z powodu astmy.] Procentowe zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% (95% CI: 16,9 - 44,1).

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienne poprawę wskaźników 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) i zmniejszenie zużycia doraźnie podawanych β -mimetyków (odpowiednio o -11,7% i +8,2% względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, w którym porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy, wykazano równoważność montelukastu i flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. rescue-free days, RFD), co było głównym punktem końcowym. Po 12 miesiącach leczenia procentowa średnia RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem zwiększenia procentowej wartości RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie (-2,8 z 95% CI: -4,7; -0,9), ale utrzymywała się we wstępnie zdefiniowanych granicach jako klinicznie nie gorsza. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędnych kryteriów oceny.

- FEV₁ zwiększyła 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 (przy 95% CI: -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV₁ od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej FEV₁ wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła -2,2% (95% CI: -3,7 do -0,7).

- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β -mimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica pomiędzy grupami w zakresie odsetka dni, w których pacjenci stosowali β -mimetyki, obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła 2,7% (95% CI: 0,9 do 4,5).

- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako okresowe zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wizyty u lekarza, zgłoszenia się do izby przyjęć lub hospitalizacji), wynosił 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (z 95% CI) był istotny statystycznie i wyniósł 1,38 (1,04, 1,84).

- Odsetek pacjentów przyjmujących kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustne) w czasie prowadzenia badania wyniósł 17,8 w grupie leczonej montelukastem i 10,5 w grupie przyjmującej flutykazon, przy średniej różnicy między grupami obliczonej metodą najmniejszych kwadratów wynoszącej 7,3% (95% CI: 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu, obejmującym pacjentów dorosłych, stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (w grupie przyjmującej montelukast maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu FEV₁ do wartości w granicach 5% wyjściowego pomiaru FEV₁ wyniósł odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% wyjściowego FEV₁ wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie leku wykazano pod koniec okresu oddzielającego kolejne dawki podawane raz na dobę.

U pacjentów z astmą aspirynową, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (FEV₁ odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia β-mimetyków 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 osiągnięte po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na wartość C_{max} po doustnym podaniu leku. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od pory przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg, C_{max} jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek powoduje jej zmniejszenie do 63%.

U dzieci w wieku od 2 do 5 lat po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg, C_{max} jest osiągnięte w ciągu dwóch godzin po podaniu leku. Średnie C_{max} jest o 66% większe, natomiast średnie C_{min} jest mniejsze w porównaniu z wartością u pacjentów dorosłych przyjmujących tabletki powlekane 10 mg.

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 radioaktywnie montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenie związków znakowanych radioaktywnie po 24 godzinach od podania leku było minimalne we wszystkich innych 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 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Wydalanie

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

Stosowanie w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem 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 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 dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W nieklinicznych badaniach dotyczących wpływu na płodność i rozwój płodu działania toksyczne (nieznaczne zmniejszenie płodności samic szczurów i większa częstość występowania niepełnego kostnienia u królików) obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i do mleka zwierząt.

Inne dane z nieklinicznych badań nie wnoszą istotnych informacji do danych już zawartych w innych punktach niniejszej ChPL.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Mannitol (E 421)
Kroskarmeloza sodowa
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Aromat wiśniowy
Aspartam (E 951)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Magnezu stearynian (E 572)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium

Wielkość opakowań:

Blistry zawierające 10, 20, 28, 30, 50, 90, 98, 100, tabletek do rozgryzania i żucia.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holandia

8 NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO