

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Fair-Med, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki do rozgryzania i żucia zawiera sól sodową montelukastu w ilości równoważnej 5 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: aspartam (E 951) w ilości 0,743 mg na tabletkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Różowe, spłaszczone, okrągłe tabletki do rozgryzania i żucia ze ściętymi krawędziami.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Fair-Med jest wskazany do stosowania w leczeniu astmy jako lek dodatkowy u pacjentów w wieku od 6 do 14 lat cierpiących na astmę przewlekłą łagodną, u których nie uzyskuje się wystarczającej kontroli astmy przy zastosowaniu wziewnych glikokortykosteroidów i u których stosowane doraźnie krótko działające  $\beta$ -mimetyki nie zapewniają wystarczającej kontroli objawów klinicznych astmy.

Montelukast Fair-Med może być ponadto stosowany zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów u pacjentów w wieku od 6 do 14 lat cierpiących na astmę przewlekłą łagodną, u których w ostatnim czasie nie występowały poważne napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast Fair-Med jest ponadto wskazany do stosowania w profilaktyce astmy u pacjentów, u których dominującym komponentem jest powysiłkowy skurcz oskrzeli.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecane dawkowanie u dzieci w wieku od 6 do 14 lat wynosi jedną tabletkę do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg dziennie, którą należy przyjmować wieczorem. Montelukast Fair-Med powinno się przyjmować co najmniej godzinę przed jedzeniem lub co najmniej dwie godziny po jedzeniu. W tej grupie wiekowej nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

#### *Ogólne zalecenia:*

Wpływ terapeutyczny produktu leczniczego Montelukast Fair-Med na parametry kontroli astmy uwidacznia się w ciągu pierwszej doby. Pacjentów powinno się poinformować o konieczności kontynuowania stosowania produktu leczniczego Montelukast Fair-Med, nawet jeśli objawy astmy znajdują się pod kontrolą, a także podczas okresów zaostrzenia astmy.

Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub łagodnym bądź umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby. Dawkowanie u osobników płci męskiej i żeńskiej jest takie samo.

*Stosowanie produktu leczniczego Montelukast Fair-Med zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów w astmie przewlekłej łagodnej:*

Nie zaleca się stosowania montelukastu w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie produktu leczniczego Montelukast Fair-Med zamiast niskich dawek wziewnych glikokortykosteroidów u dzieci z astmą przewlekłą łagodną powinno być rozważane wyłącznie u tych pacjentów, u których w ostatnim czasie nie występowały poważne napady astmy wymagające stosowania doustnych glikokortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować glikokortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Pod pojęciem astmy przewlekłej łagodnej rozumie się astmę, w przebiegu której objawy występują częściej niż raz w tygodniu, lecz rzadziej niż raz dziennie, objawy nocne występują częściej niż dwa razy w miesiącu, lecz rzadziej niż raz na tydzień, a pomiędzy poszczególnymi epizodami czynność układu oddechowego jest prawidłowa. Jeśli podczas wizyty kontrolnej (odbywającej się zwykle miesiąc po włączeniu omawianego produktu leczniczego) stwierdza się niewystarczający stopień kontroli astmy, wówczas powinno się rozważyć zastosowanie dodatkowego lub innego leczenia przeciwzapalnego w oparciu o system stopniowania intensywności leczenia astmy. Powinno się okresowo oceniać stopień kontroli astmy.

*Stosowanie produktu leczniczego Montelukast Fair-Med a stosowanie innych leków na astmę:*

Jeśli Montelukast Fair-Med stosowany jest jako lek dodany do wziewnych glikokortykosteroidów, wówczas tych drugich nie powinno się nagle odstawiać (patrz punkt 4.4).

Dla młodzieży w wieku od 15 lat i dorosłych Montelukast Fair-Med dostępny jest w postaci tabletek powlekanych o mocy 10 mg.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Pacjentów powinno się poinformować o tym, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w celu leczenia napadów astmy i że na ten wypadek powinni mieć pod ręką zwykle stosowany lek doraźny. W przypadku wystąpienia napadu astmy należy zastosować krótko działający wziewny  $\beta$ -mimetyk. Jeśli pacjent będzie potrzebował więcej inhalacji krótko działającego  $\beta$ -mimetyku niż zwykle, wówczas powinien on jak najszybciej zgłosić się do lekarza po poradę.

Nie powinno się nagle zastępować doustnych glikokortykosteroidów montelukastem.

Brak danych, z których wynikałoby, że dawkę doustnych glikokortykosteroidów można obniżyć, kiedy jednocześnie stosuje się montelukast.

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może dochodzić do rozwoju eozynofilii układowej, która w części przypadków może manifestować się objawami klinicznymi zapalenia naczyń przypominającego zespół Churga i Straussa, który to zespół często leczony jest glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki te zwykle, lecz nie zawsze, związane były z obniżeniem dawki lub odstawieniem doustnych glikokortykosteroidów. Nie można ani wykluczyć, ani jednoznacznie potwierdzić tego, że stosowanie antagonistów receptorów leukotrienowych może być związane z rozwojem zespołu Churga i Straussa. Lekarze powinni być szczególnie wyczuleni

na możliwość pojawienia się u leczonych przez nich pacjentów eozynofilii, zmian skórnych typowych dla zapalenia naczyń, nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, powikłań kardiologicznych i/lub neuropatii. Pacjentów, u których dochodzi do pojawienia się wymienionych objawów, powinno się ponownie przebadać, a stosowany przez nich schemat leczenia zrewidować.

Produkt leczniczy Montelukast Fair-Med, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. W związku z tym może on być szkodliwy dla osób z fenyloketonurią.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Montelukast można podawać łącznie z innymi lekami rutynowo stosowanymi w profilaktyce i przewlekłym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami międzylekowymi montelukast stosowany w zalecanych dawkach klinicznych nie wywierał klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (połączenia etynyloestradiolu z noretynodronem w stosunku 35 : 1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U pacjentów jednocześnie stosujących fenobarbital pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia montelukastu w osoczu od czasu (AUC) uległo obniżeniu o około 40%. Ponieważ montelukast jest metabolizowany przez CYP3A4, 2C8, i 2C9, należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania leków indukujących CYP3A4, 2C8, i 2C9 takich jak fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna, szczególnie u dzieci.

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. W badaniu klinicznym nad interakcjami międzylekowymi pomiędzy montelukastem a rozyglitazonem (substratem reprezentatywnym dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wykazano jednak, że montelukast nie hamuje aktywności CYP2C8 w warunkach *in vivo*. Montelukast nie powinien zatem w sposób znaczący wpływać na metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten izoenzym (np. paklitakselu, rozyglitazonu i repaglinidu).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem CYP 2C8 oraz w mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniu klinicznym interakcji międzylekowych obejmującym montelukast i gemfibrozyl (inhibitor zarówno CYP 2C8 jak i 2C9), gemfibrozyl powodował 4,4-krotne zwiększenie układowej ekspozycji na montelukast. Po jednoczesnym podaniu z gemfibrozylem lub innymi silnymi inhibitorami CYP 2C8 nie jest wymagane rutynowe dostosowanie dawki montelukastu, ale lekarz powinien mieć świadomość możliwości nasilenia działań niepożądanych.

Na podstawie danych *in vitro* nie należy oczekiwać istotnych klinicznie interakcji lekowych ze słabszymi inhibitorami CYP 2C8 (np. trimetoprym). Jednoczesne podawanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, powodowało brak istotnego zwiększenia układowej ekspozycji na montelukast.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na przebieg ciąży ani na rozwój zarodka i płodu.

Ograniczone dane dostępne z baz danych dotyczących ciąż nie wskazują występowania związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy stosowaniem montelukastu a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie w okresie rejestracyjnym.

Montelukast Fair-Med może być stosowany w ciąży, tylko jeśli jego stosowanie jest bezwzględnie konieczne.

### Karmienie piersią

W badaniach na szczurach wykazano, że montelukast przechodzi do mleka (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo, czy montelukast przechodzi do mleka kobiecego.

Montelukast Fair-Med może być stosowany w okresie karmienia piersią, tylko jeśli jego stosowanie jest bezwzględnie konieczne.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono żadnych badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W bardzo rzadkich przypadkach pacjenci zgłaszali jednak senność lub zawroty głowy.

### **4.8 Działania niepożądane**

Montelukast był oceniany w badaniach klinicznych, w których lek ten w postaci:

- tabletek powlekanych o mocy 10 mg stosowano u około 4000 pacjentów nastoletnich w wieku od 15 lat oraz pacjentów dorosłych,
- tabletek do rozgryzania i żucia o mocy 5 mg stosowano u około 1750 pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat.

Wymienione poniżej, związane ze stosowanymi lekami działania niepożądane w badaniach klinicznych zgłaszane były często (czyli z częstością od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) u pacjentów leczonych montelukastem, przy czym częstość ta była większa niż w przypadku pacjentów otrzymujących placebo:

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Młodzież w wieku od 15 lat oraz dorośli [dwa badania 12-tygodniowe (n = 795)]</b> | <b>Pacjenci pediatryczni w wieku od 6 do 14 lat [jedno badanie 8-tygodniowe (n = 201) i dwa 56-tygodniowe (n = 615)]</b> |
|--|--|--|
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>     | ból głowy  | ból głowy  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>      | ból brzucha  |  |

W przypadku wydłużenia leczenia w badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów do okresu maksymalnie 2 lat w przypadku młodzieży w wieku od 15 lat i dorosłych oraz 12 miesięcy w przypadku pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat nie stwierdzono zmian w zakresie profilu bezpieczeństwa.

### Okres porejestacyjny

W poniższej tabeli wymieniono działania niepożądane stwierdzane w okresie porejestacyjnym w podziale na układy i narządy oraz w podziale na poszczególne określenia zdarzeń niepożądanych. Kategorie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych oszacowano na podstawie danych z badań klinicznych.

| <b>Klasyfikacja układów i narządów</b> | <b>Określenie zdarzenia niepożądanego</b> | <b>Kategoria częstości występowania*</b> |
|--|---|--|
|--|---|--|

|  |   |                |
|--|---|----------------|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze                             | Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>†</sup>   | Bardzo często  |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Wzmożona tendencja do krwawień  | Rzadko         |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja   | Niezbyt często |
|  | Nacieki eozynofilowe wątroby  | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia psychiczne  | Dziwaczne sny, w tym koszmary senne, bezsenność, sennowłóctwo, objawy lękowe, pobudzenie psychoruchowe obejmujące zachowania agresywne lub wrogość, depresja, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, uczucie niepokoju, drżenia <sup>§</sup> ) | Niezbyt często |
|  | Zaburzenia uwagi, upośledzenie pamięci  | Rzadko         |
|  | Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze   | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Zawroty głowy, senność, parestezje/niedoczulica, drgawki  | Niezbyt często |
| Zaburzenia serca   | Kołatanie serca   | Rzadko         |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Krwawienie z nosa   | Niezbyt często |
|  | Zespół Churga i Straussa (patrz punkt 4.4)  | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Biegunka <sup>‡</sup> , nudności <sup>‡</sup> , wymioty <sup>‡</sup>  | Często         |
|  | Suchość w jamie ustnej, dyspepsja   | Niezbyt często |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)  | Często         |
|  | Zapalenie wątroby (w tym uszkodzenie wątroby cholestatyczne, mięszone i mieszane)   | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Wysypka <sup>‡</sup>  | Często         |
|  | Siniaczenie, pokrzywka, świąd   | Niezbyt często |
|  | Obrzęk naczynioruchowy  | Rzadko         |
|  | Rumień guzowaty, rumień wielopostaciowy   | Bardzo rzadko  |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej              | Bóle stawowe, bóle mięśniowe, w tym bolesne kurcze mięśni   | Niezbyt często |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    | Gorączka <sup>‡</sup>   | Często         |
|  | Oslabienie/zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki   | Niezbyt często |

\*) Kategoria częstości występowania: ustalona dla każdego z określeń zdarzenia niepożądanego na podstawie częstości występowania zawartej w bazie danych badań klinicznych: 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  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

†) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako bardzo częste u pacjentów otrzymujących placebo.

‡) To zdarzenie niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych jako częste u pacjentów otrzymujących montelukast, było również zgłaszane jako częste u pacjentów otrzymujących placebo.

§ Kategoria częstości występowania: Rzadko

#### 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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ul. Żąbkowska 41

PL-03 736 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Brak dostępnych informacji na temat leczenia przedawkowania montelukastu. W długookresowych badaniach dotyczących astmy montelukast podawany był w dawkach sięgających 200 mg/dobę pacjentom dorosłym przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkookresowych – w dawkach sięgających 900 mg/dobę pacjentom przez około tydzień, czemu nie towarzyszyły żadne klinicznie istotne zdarzenia niepożądane.

Istnieją doniesienia o ostrym przedawkowaniu montelukastu w okresie porejestracyjnym oraz w badaniach klinicznych. Doniesienia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz dawek sięgających 1000 mg (około 61 mg/kg u 42-miesięcznego dziecka). Odchylenia stwierdzone klinicznie i laboratoryjnie były zgodne z profilem bezpieczeństwa u pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych. W większości doniesień dotyczących przedawkowania nie wymieniano żadnych zdarzeń niepożądanych. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane były zgodne z profilem bezpieczeństwa montelukastu i obejmowały ból brzucha, senność, wzmożone pragnienie, ból głowy, wymioty i nadpobudliwość ruchową.

Nie wiadomo, czy montelukast można usuwać z organizmu poprzez hemodializę lub dializę otrzewnową.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki stosowane ogólnie w chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego, antagoniści receptora leukotrienowego, kod ATC: R03DC03

Leukotrieny cysteinyłowe ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) to silnie działające eikozanoidy uwalniane przez różnorodne komórki, w tym przez komórki tuczne i eozynofile. Te ważne mediatory proastmatyczne wiążą się z receptorami leukotrienów cysteinyłowych (CysLT) występujących w drogach oddechowych człowieka, wywołując w obrębie nich określone efekty, w tym skurcz oskrzeli, zwiększenie wydzielania śluzu, zwiększenie przepuszczalności naczyń oraz rekrutację eozynofili.

Montelukast to aktywny po podaniu doustnym związek, który z dużym powinowactwem i wybiórczością wiąże się z receptorami CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych montelukast, już w dawkach 5 mg, hamował skurcz oskrzeli wywołowany przez podawany wziewnie LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu dwóch godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywoływane przez  $\beta$ -mimetyki i wywoływane przez montelukast sumują się. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesny, jak i późny skurcz oskrzeli wywołowany ekspozycją na antygen. U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych montelukast, w porównaniu z placebo, powodował spadek liczby eozynofili we krwi obwodowej. W oddzielnym badaniu leczenie za pomocą montelukastu powodowało znamienne spadek liczby eozynofili w drogach oddechowych (oznaczanych w płwocinie). U pacjentów dorosłych i pacjentów pediatrycznych w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował spadek liczby eozynofili we krwi obwodowej i poprawiał stopień kontroli objawów klinicznych astmy.

W badaniach z udziałem dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy w zakresie porannych wartości FEV<sub>1</sub> (o 10,4% wobec 2,7% w stosunku do wartości wyjściowych), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR) (o 24,5 l/min wobec 3,3 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz do znamiennego spadku całkowitego zapotrzebowania na  $\beta$ -mimetyki (o 26,1% wobec 4,6% w stosunku do wartości wyjściowych). U pacjentów stosujących montelukast odnotowano też znamienne większą poprawę w zakresie wskaźników zarówno dziennych, jak i nocnych objawów astmy niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach z udziałem dorosłych wykazano zdolność montelukastu do nasilania efektów klinicznych wywołanych przez wziewne glikokortykosteroidy (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 5,43% i 1,04%; zapotrzebowanie na  $\beta$ -mimetyki: odpowiednio -8,70% i +2,64%). W porównaniu ze stosowanym wziewnie beklometazonem (200  $\mu$ g dwa razy na dobę za pomocą spejsera) montelukast szybciej wywoływał odpowiedź początkową, natomiast w badaniu 12-tygodniowym beklometazon wywoływał większy średni efekt leczniczy (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> w stosunku do wartości wyjściowych w przypadku stosowania beklometazonu drogą wziewną i montelukastu oraz w przypadku stosowania samego beklometazonu; odpowiednio 7,49% i 13,3%; zapotrzebowanie na  $\beta$ -mimetyki: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem w przypadku montelukastu u większego odsetka pacjentów uzyskiwano podobne odpowiedzi kliniczne (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskano poprawę FEV<sub>1</sub> wynoszącą około 11% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowych, podczas gdy odsetek ten w przypadku pacjentów leczonych montelukastem wyniósł 42%).

W 8-tygodniowym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy w zakresie czynności układu oddechowego (poprawa FEV<sub>1</sub> o 8,71% wobec 4,16% w stosunku do wartości wyjściowych; poprawa porannego PEFR o 27,9 l/min wobec 17,8 l/min w stosunku do wartości wyjściowych) oraz spadku całkowitego zapotrzebowania na stosowane doraźnie  $\beta$ -mimetyki (o 11,7% wobec zwiększenia zapotrzebowania o 8,2% w stosunku do wartości wyjściowych).

W 12-miesięcznym badaniu porównującym skuteczność montelukastu ze skutecznością wziewnego flutykazonu, jeżeli chodzi o kontrolę astmy u pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną, montelukast okazał się przynajmniej tak samo skuteczny co flutykazon w zwiększaniu procentowego udziału dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę, który to parametr stanowił główny punkt końcowy tego badania. Po uśrednieniu dla 12-miesięcznego okresu leczenia, procentowy udział dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę uległ zwiększeniu z 61,6 do 84,0 w grupie leczonej montelukastem i z 60,9 do 86,7 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa w zakresie wyliczanego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu procentowego udziału dni wolnych od stosowania leków ratunkowych na astmę była znamienne statystyczna (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), jednak mieściła się w określonym przed badaniem zakresie klinicznej „non-inferiority”. Zarówno montelukast, jak i flutykazon powodowały poprawę stopnia kontroli objawów astmy ocenianą na podstawie pobocznych punktów końcowych podczas 12-miesięcznego okresu leczenia.

- Stwierdzono wzrost  $FEV_1$  z 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu  $FEV_1$  wyniosła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do +0,02. Średni wzrost w stosunku do wartości wyjściowych wartości  $FEV_1$  wyrażonej jako procent wartości należnej wyniósł 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego wzrostu  $FEV_1$  wyrażonego jako procent wartości należnej była znamienna i wyniosła -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
- Udział procentowy dni, w których konieczne było stosowanie  $\beta$ -mimetyków, uległ obniżeniu z 38,0 do 15,4 w grupie leczonej montelukastem i z 38,5 do 12,8 w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonego metodą najmniejszych kwadratów średniego udziału procentowego dni, w których konieczne było stosowanie  $\beta$ -mimetyków, była znamienna i wyniosła 2,7 przy 95% CI od 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów z napadem astmy (który definiowano jako okres zaostrzenia objawów astmy wymagający zastosowania doustnych glikokortykosteroidów, nieplanowej wizyty w gabinecie lekarskim, wizyty na oddziale pomocy doraźnej lub hospitalizacji) wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem i 25,6 w grupie leczonej flutykazonem, przy czym iloraz szans był znamienny i wyniósł 1,38 przy 95% CI od 1,04 do 1,84.
- Odsetek pacjentów stosujących ogólnie (głównie doustnie) glikokortykosteroidy w okresie badania wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica międzygrupowa wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów średniej była znamienna i wyniosła 7,3% przy 95% CI od 2,9 do 11,7.

Znamienne zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli (PSO) wykazano w 12-tygodniowym badaniu z udziałem dorosłych (maksymalny spadek  $FEV_1$  wyniósł 22,33% w przypadku montelukastu i 32,40% w przypadku placebo, a czas powrotu wskaźnika  $FEV_1$  do wartości mieszczących się w granicach 5%  $FEV_1$  mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Efekt ten utrzymywał się przez cały 12-tygodniowy okres leczenia. Zmniejszenie nasilenia powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano też w krótkookresowym badaniu z udziałem pacjentów pediatrycznych w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek  $FEV_1$  wyniósł 18,27% w przypadku montelukastu i 26,11% w przypadku placebo, a czas powrotu wskaźnika  $FEV_1$  do wartości mieszczących się w granicach 5%  $FEV_1$  mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). Efekt ten w obu tych badaniach wykazywano pod koniec okresu pomiędzy poszczególnymi dawkami.

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, którzy jednocześnie otrzymywali wziewne i/lub doustne glikokortykosteroidy, montelukast, w porównaniu z placebo, prowadził do znamiennej poprawy stopnia kontroli objawów astmy (zmiana  $FEV_1$  w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca +8,55% w przypadku montelukastu i -1,74% w przypadku placebo oraz zmiana całkowitego zapotrzebowania na  $\beta$ -mimetyki w stosunku do wartości wyjściowych wynosząca odpowiednio -27,7% i +2,09%).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie:

Montelukast ulega szybkiemu wchłanianiu po podaniu doustnym. W przypadku tabletek powlekanych o mocy 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{max}$ ) uzyskiwane jest w ciągu trzech godzin ( $t_{max}$ ) po podaniu osobom dorosłym na czczo. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Na biodostępność po podaniu doustnym oraz wartość  $C_{max}$  nie ma wpływu standardowy posiłek.

Bezpieczeństwo i skuteczność wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane o mocy 10 mg podawano niezależnie od posiłków.

W przypadku tabletek do rozgryzania i zucia o mocy 5 mg wartość  $C_{max}$  uzyskiwana jest w ciągu dwóch godzin po podaniu na czczo. Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 73% i ulega obniżeniu do 63% pod wpływem standardowego posiłku.

### Dystrybucja:

Stopień wiązania montelukastu z białkami osocza przekracza 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi średnio 8-11 litrów. Badania na szczurach, którym podawano znakowany izotopowo montelukast, wykazały minimalne przechodzenie tego leku przez barierę krew-mózg. Ponadto stężenie materiału znakowanego izotopowo oznaczane 24 godziny po podaniu we wszystkich pozostałych tkankach było minimalne.

### Metabolizm:

Montelukast podlega intensywnym przemianom metabolicznym. W badaniach, w których stosowano dawki lecznicze, stężenie w osoczu metabolitów montelukastu było niewykrywalne w stanie stacjonarnym u dorosłych i dzieci.

Cytochrom P450 2C8 jest głównym enzymem metabolizmu montelukastu. Ponadto w mniejszym stopniu przyczyniają się do tego enzymy CYP 3A4 i 2C9, chociaż wykazano, że u zdrowych uczestników przyjmujących 10 mg montelukastu dziennie itrakonazol, inhibitor CYP 3A4, nie zmieniał zmiennych farmakokinetycznych montelukastu. Dalsze badania *in vitro* wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w wywieraniu działania leczniczego montelukastu jest minimalny.

### Eliminacja:

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

*Szczególne grupy pacjentów:* Nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodnym bądź umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby. Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Ponieważ montelukast i jego metabolity wydalane są z żółcią, można założyć, że nie ma konieczności modyfikowania dawkowania u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (> 9 punktów na skali Childa-Pugha).

W przypadku stosowania wysokich dawek montelukastu (przekraczających 20 i 60 razy zalecaną dawkę dla osób dorosłych) obserwowano spadek stężenia teofiliny w osoczu. Efekt ten nie był obserwowany przy stosowaniu dawki zalecanej wynoszącej 10 mg raz na dobę.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na zwierzętach stwierdzono niewielkie i przemijające odchylenia w zakresie parametrów biochemicznych surowicy, takich jak aktywność AlAT oraz stężenie glukozy, fosforanów i triglicerydów. Objawami działań toksycznych u zwierząt były: wzmożone wydzielanie śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia gospodarki elektrolitowej. Zaburzenia te występowały przy dawkowaniu, przy którym narażenie ogólnoustrojowe jest > 17 razy większe niż przy dawkowaniu klinicznym stosowanym u ludzi. U małp działania niepożądane pojawiały się przy dawkach od 150 mg/kg/dobę (czyli przy dawkach, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest > 232 razy większe niż przy dawkach klinicznych). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolności rozrodcze przy stosowaniu dawek, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż przy stosowaniu dawek klinicznych. W badaniach nad płodnością samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg/dobę (narażenie ogólnoustrojowe > 69 razy większe niż narażenie po zastosowaniu dawek klinicznych u ludzi), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej zwierząt przy dawkach, przy których narażenie ogólnoustrojowe jest > 24 większe niż przy dawkach klinicznych. U szczurów nie stwierdzano żadnych zaburzeń. Wykazano, że montelukast przechodzi przez barierę łożyskową i do mleka samic.

Po jednorazowym podaniu soli sodowej montelukastu myszom i szczurom w dawkach sięgających 5000 mg/kg, która to dawka była maksymalną przebadaną dawką (odpowiednio 15 000 mg/m<sup>2</sup> u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> u szczurów), nie stwierdzono przypadków padnięć. Dawka ta odpowiada dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała dorosłego pacjenta wynosi 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach sięgających 500 mg/kg/dobę (dawka powodująca około > 200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniami UVA, UVB lub światłem widzialnym.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol (E 421)

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460)

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona (E 463)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Kroskarmeloza sodowa (E 468)

Aromat wiśniowy [w skład którego wchodzi: guma arabska (E 414), maltodekstryna, glikol propylenowy (E 1520)]

Aspartam (E 951)

Magnezu stearynian (E 572)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające po 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84, 90, 98, 100, 140 lub 200 tabletek do rozgryzania i żucia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **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**

Fair-Med Healthcare GmbH  
Planckstrasse 13  
22765 Hamburg  
Niemcy

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

20889

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

2013-01-15

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

2014-02-05