CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Asmenol, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Asmenol, 5 mg*:*
Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 5 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: 6 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia:
różowa, okrągła, dwuwypukła tabletka z wytłoczonym „M5" z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Asmenol jest stosowany pomocniczo w leczeniu astmy u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu, u których efekty leczenia wziewnymi kortykosteroidami i stosowanymi doraźnie krótko działającymi β-agonistami są niezadowalające.

Asmenol może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz u pacjentów, którzy nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Asmenol jest też stosowany w zapobieganiu astmie, w której skurcz oskrzeli wywołany jest głównie przez wysiłek fizyczny.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg:
Dawką dla dzieci w wieku od 6 do 14 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg raz na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, Asmenol należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Zalecenia ogólne:
Terapeutyczny wpływ produktu Asmenol na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie od rozpoczęcia stosowania. Pacjentów należy poinformować, że leczenie produktem Asmenol powinno być kontynuowane zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia choroby. Nie należy stosować produktu Asmenol jednocześnie z innymi produktami zawierającymi tę samą substancję czynną, montelukast.

Nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawka leku jest jednakowa dla mężczyzn i kobiet.

Stosowanie produktu Asmenol zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą o łagodnymi nasileniu:
Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą o umiarkowanym nasileniu. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać tylko wtedy, gdy u pacjentów w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów, oraz jeżeli pacjenci nie są w stanie stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła o łagodnym nasileniu charakteryzuje się występowaniem objawów astmy częściej niż jeden raz w tygodniu, ale rzadziej niż jeden raz na dobę, występowaniem objawów nocnych częściej niż dwa razy w miesiącu, ale rzadziej niż jeden raz w tygodniu, oraz prawidłową czynnością płuc pomiędzy napadami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów choroby, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy u pacjenta.

Stosowanie produktu Asmenol w odniesieniu do innych metod leczenia astmy
Jeśli produkt Asmenol jest dołączony do leczenia wziewnymi kortykosteroidami, nie należy nagle zastępować tych leków produktem Asmenol (patrz punkt 4.4).

Tabletki powlekane 10 mg są wskazane do stosowania u pacjentów w wieku 15 lat i starszych.

Tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 6 do 14 lat.

Tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg są wskazane do stosowania u dzieci w wieku od 2 do 5 lat.

Granulat 4 mg jest wskazany dla dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

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

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie można stosować w leczeniu ostrych napadów astmy. W przypadku napadu astmy pacjenci muszą mieć możliwość szybkiego zastosowania odpowiednich leków, przyjmowanych dotychczas. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować produkt krótko działającego β-agonisty w postaci wziewnej. W przypadku gdy okaże się konieczne zastosowanie większej niż zwykle dawki krótko działającego β-agonisty, pacjent powinien jak najszybciej zasięgnąć porady lekarza.

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

Brak danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów przyjmowanych doustnie.

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących leki przeciwastmatyczne, w tym montelukast, może wystąpić układowa eozynofilia, niekiedy z objawami klinicznymi zapalenia naczyń, co odpowiada rozpoznaniu zespołu Churga-Straussa, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu czasami były związane ze zmniejszeniem dawki lub przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić,

że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Straussa. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę, jeśli zaobserwuje u pacjenta eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, pogorszenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjent z takimi objawami powinien być ponownie zbadany, a stosowany u niego schemat leczenia ponownie oceniony.

Produkt Asmenol zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Pacjenci z fenyloketonurią powinni wziąć pod uwagę fakt, że każda tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 3,37 mg fenyloalaniny na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować jednocześnie z innymi lekami zwykle podawanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała istotnie na farmakokinetykę następujących produktów leczniczych: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiolu z noretyndronem w stosunku 35:1), terfenadyny, digoksyny i warfaryny.

U osób otrzymujących jednocześnie fenobarbital pole pod krzywą stężenia montelukastu w osoczu (AUC) zmniejszyło się o około 40%. Ze względu na to, że montelukast jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, 2C8 i 2C9 należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania go z produktami leczniczymi pobudzającymi aktywność CYP3A4, 2C8 i 2C9 takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują na to, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP2C8) wskazywały na to, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

W badaniach *in vitro* wykazano, że montelukast jest substratem cytochromu CYP 2C8 i w mniejszym stopniu 2C9 i 3A4. W badaniach klinicznych nad interakcjami montelukastu i gemfibrozylu (inhibitora zarówno CYP2C8 i 2C9), gemfibrozyl zwiększał układową ekspozycję montelukastu 4,4-krotnie. Dostosowanie dawki montelukastu podczas jednoczesnego stosowania z gemfibrozylem lub innymi inhibitorami CYP 2C8 nie jest konieczne, ale lekarz powinien być świadomy możliwości nasilenia działań niepożądanych.

Na podstawie danych z badań *in vitro*, nie przewiduje się wystąpienia ważnych klinicznie interakcji ze słabszymi inhibitorami cytochromu CYP 2C8 (np. trimetoprimem). Jednoczesne stosowanie montelukastu z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP 3A4, nie zwiększało znacząco ogólnoustrojowej ekspozycji na montelukast.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Ograniczona liczba danych z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań produktu w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (np. wad kończyn), które rzadko obserwowano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

Montelukast może być stosowany podczas ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Montelukast nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast został oceniony w następujących badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z astmą przewlekłą:
• tabletki powlekane 10 mg w grupie około 4000 dorosłych pacjentów w wieku 15 lat i starszych, z astmą,
• tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg w grupie około 1750 dzieci w wieku od 6 do 14 lat,
• tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg w grupie 851 dzieci w wieku od 2 do 5 lat oraz
• granulat 4 mg u 175 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat.
Montelukast był oceniany w następującym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z astmą okresową:
• granulat i tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 1038 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często (≥1/100 do <1/10) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, 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) (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)**	**Dzieci w wieku 6 miesięcy do 2 lata (jedno badanie 6-tygodniowe; n=175)**
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy		hiperkinezja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				astma oskrzelowa
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha		ból brzucha	biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				wypryskowe zapalenie skóry, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			pragnienie	

Podczas długotrwałego stosowania leku w badaniach klinicznych z udziałem 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.

Łącznie 502 dzieci w wieku od 2 do 5 lat leczono montelukastem przez co najmniej 3 miesiące, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej i 534 przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego stosowania leku nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.
Profil bezpieczeństwa nie zmieniał się u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 2 lat podczas leczenia trwającego do 3 miesięcy.

Doświadczenie po wprowadzeniu montelukastu do obrotu
Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu montelukastu do obrotu wymieniono w poniższej tabeli według klasyfikacji układów i narządów, stosując odpowiednią terminologię działań niepożądanych. Kategorie częstości określono na podstawie odpowiednich badań klinicznych.

Klasyfikacja układów i narządów	**Działania 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 reakcje anafilaktyczne	Niezbyt często
	Nacieki eozynofilowe w wątrobie	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Nieprawidłowe marzenia senne (w tym koszmary senne), bezsenność, lunatykowanie, lęk, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, depresja, pobudzenie psychoruchowe (w tym drażliwość, niepokój ruchowy, drżenie§)	Niezbyt często
	Zaburzenia uwagi, zaburzenia pamięci	Rzadko
	Omamy, dezorientacja, myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze)	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) niedoczulica, drgawki	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Kołatanie serca	Rzadko
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Krwawienie z nosa	Niezbyt często
	Zespół Churga-Strauss (*ang. Churg-Strauss Syndrome, CSS*) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka‡, nudności‡, wymioty‡	Często
	Suchość w jamie ustnej, niestrawność	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT)	Często
	Zapalenie wątroby (również cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i	Bardzo rzadko

	mieszane uszkodzenie wątroby)	
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/uczucie zmęczenia, złe samopoczucie, obrzęk	Niezbyt często

* Częstość występowania: określono dla każdego działania niepożądanego na podstawie danych z badań klinicznych: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000).

† To działanie niepożądane zgłaszane bardzo często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również bardzo często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.

‡ To działanie niepożądane zgłaszane często u pacjentów otrzymujących montelukast występowało również często u pacjentów otrzymujących placebo w trakcie badań klinicznych.

§ Częstość 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 Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania montelukastu. Przypadki te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz dawki nawet 1000 mg (około 61 mg/kg mc. u dziecka w wieku 42 miesięcy). Obserwacje kliniczne i laboratoryjne były zgodne z profilem bezpieczeństwa leku zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u 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, nadmierna aktywność psychomotoryczna.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: antagoniści receptora leukotrienowego, kod ATC: R03DC03

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 między innymi skurcz oskrzeli, wydzielanie śluzu, zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem aktywnym po podaniu doustnym, wiążącym się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT1.
W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD4. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin od podania doustnego. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez montelukast potęgowało efekt działania β-agonisty. Montelukast powodował hamowanie zarówno wczesnej, jak i późnej fazy reakcji skurczowej oskrzeli po ekspozycji na alergen. W porównaniu z placebo, montelukast zmniejszał liczbę granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej u pacjentów dorosłych i u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast powoduje znamienne zmniejszenie liczby eozynofili w drogach oddechowych (co było ocenione poprzez pomiar zawartości tych komórek w plwocinie) oraz we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach u dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę powodował, w porównaniu z placebo, znaczącą poprawę porannych wartości FEV_1 (zmiana w stosunku do wartości początkowej: 10,4% *vs*. 2,7%), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana w stosunku do wartości początkowej: 24,5 l/min *vs*. 3,3 l/min) oraz znaczące zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty (zmiana w stosunku do wartości początkowej: -26,1% *vs*. -4,6%). Zmniejszenie nasilenia objawów astmy występujących w dzień i w nocy w ocenie pacjentów było istotnie większe niż po podaniu placebo.

Badania u osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z wziewnym kortykosteroidem (procentowa zmiana w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania beklometazonu w postaci wziewnej z montelukastem w porównaniu ze stosowaniem samego beklometazonu wynosiła, odpowiednio, dla FEV_1: 5,43% *vs*. 1,04%, zużycie β-agonisty: -8,70% *vs*. 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg dwa razy na dobę z wykorzystaniem komory inhalacyjnej) montelukast pozwalał uzyskać szybszą odpowiedź początkową, choć w czasie 12-tygodniowego badania beklometazon zapewniał większą średnią skuteczność leczenia (zmiana procentowa w stosunku do wartości początkowej podczas stosowania montelukastu w porównaniu z beklometazonem wynosiła, odpowiednio, dla FEV_1: 7,49% *vs*. 13,3%, zużycie β-agonisty: -28,28% *vs*. -43,89%). Jednak w porównaniu z beklometazonem, duży odsetek pacjentów leczonych montelukastem uzyskiwał podobną odpowiedź terapeutyczną (np. 50% pacjentów leczonych beklometazonem uzyskiwało poprawę FEV_1 o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, a taką samą odpowiedź uzyskiwało w przybliżeniu 42% pacjentów leczonych montelukastem).

W trwającym 12-tygodni badaniu kontrolowanym placebo u dzieci w wieku od 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę poprawiał wskaźniki kontroli astmy w porównaniu z placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia kontrolującego objawy astmy (kortykosteroidy lub kromoglikan sodu w postaci wziewnej lub z użyciem nebulizatora). 60% pacjentów nie otrzymywało żadnych innych leków kontrolujących astmę. W porównaniu z placebo, montelukast łagodził objawy występujące w dzień (m.in. kaszel, świszczący oddech, trudności w oddychaniu i ograniczenie aktywności) oraz w nocy. Ponadto montelukast, w porównaniu z placebo, zmniejszał zużycie β-agonisty i kortykosteroidów stosowanych doraźnie podczas zaostrzenia objawów astmy.

U pacjentów otrzymujących montelukast liczba dni bez objawów astmy była większa niż u pacjentów otrzymujących placebo. Działanie terapeutyczne uzyskiwano po pierwszej dawce.

W trwającym 12 miesięcy badaniu kontrolowanym placebo, przeprowadzonym u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z łagodną astmą przebiegającą z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę zmniejszał znacząco ($p \leq 0,001$) częstość zaostrzeń astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (1,60 *vs*. 2,34 epizodu). Zaostrzenie definiowano jako objawy dzienne utrzymujące się przez co najmniej 3 kolejne dni i wymagające zastosowania β-agonisty lub kortykosteroidów (doustnych lub wziewnych), bądź hospitalizacji z powodu astmy. Procentowe zmniejszenie rocznej liczby epizodów zaostrzenia wynosiło 31,9% (95% CI: 16,9-44,1).

W kontrolowanym placebo badaniu u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat z astmą okresową (ale bez astmy przewlekłej) montelukast w dawce 4 mg podawano przez 12 miesięcy raz na dobę lub w 12-dniowych cyklach, z których każdy rozpoczynał się w momencie wystąpienia epizodu objawów okresowych. Nie obserwowano znaczących różnic między pacjentami leczonymi montelukastem w dawce 4 mg a placebo w odniesieniu do liczby epizodów astmy prowadzących do napadu astmatycznego, definiowanego jako epizod astmy wymagający pomocy medycznej, jak np. nieplanowana wizyta u lekarza, na ostrym dyżurze lub w szpitalu, bądź leczenie kortykosteroidem podanym doustnie, dożylnie lub domięśniowo.

W 8-tygodniowym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat montelukast w dawce 5 mg raz na dobę znacząco poprawiał czynność układu oddechowego w porównaniu z placebo (zmiana względem wartości początkowej: FEV_1 8,71% *vs*. 4,16%; poranny PEFR 27,9 l/min *vs*. 17,8 l/min) oraz zmniejszał zużycie β-agonisty stosowanego doraźnie (-11,7% *vs.* +8,2% względem wartości początkowej).

W trwającym 12 miesięcy badaniu porównującym skuteczność kontroli astmy po zastosowaniu montelukastu lub wziewnego flutykazonu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, montelukast nie był gorszy od flutykazonu w zakresie zwiększania liczby dni bez objawów astmy (*ang. asthma rescue-free days, RFD*), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Wyrażona w procentach średnia wartość RFD z całego 12-miesięcznego okresu leczenia zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast i z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica między grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna statystycznie (-2,8 przy 95% CI: -4,7 do -0,9), ale znajdowała się w granicach zdefiniowanych uprzednio jako „klinicznie nie gorsza".
W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły także stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV_1 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 otrzymującej flutykazon. Średnia różnica wartości FEV_1 między badanymi grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV_1 w stosunku do wartości początkowej i wyrażone jako procent wartości należnej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie otrzymującej flutykazon. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV_1 od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna: -2,2% przy 95% CI: -3,6 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali β-agonistę, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Średnia różnica wartości tego parametru pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: 2,7% przy 95% CI: 0,9 do 4,5.
- Odsetek pacjentów, u których wystąpił napad astmy (definiowany jako zaostrzenie astmy, które wymaga zastosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie otrzymującej montelukast i 25,6 w grupie leczonej flutykazonem; iloraz szans (95% CI) był istotny: równy 1,38 (1,04 do 1,84).
- Odsetek pacjentów otrzymujących w trakcie badania kortykosteroidy stosowane ogólnie (głównie doustnie) wyniósł 17,8% w grupie leczonej montelukastem i 10,5% w grupie stosującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znacząca: 7,3% przy 95% CI: 2,9 do 11,7.

W trwającym 12 tygodni badaniu u dorosłych wykazano znaczne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (*ang. exercise-induced bronchoconstriction, EIB*). Maksymalne zmniejszenie wartości FEV_1 wynosiło 22,33% w grupie otrzymującej montelukast i 32,40% w grupie placebo, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV_1 wynosił, odpowiednio, 44,22 minuty *vs*. 60,64 minuty. Działanie to było obserwowane przez cały okres 12-tygodniowego badania. Zmniejszenie EIB wykazano również w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie wartości FEV_1 wynosiło 18,27% *vs*. 26,11%, a czas do powrotu do 5% początkowych wartości FEV_1 wynosił, odpowiednio, 17,76 minuty *vs*. 27,98 minuty). Działanie to wykazano w obu badaniach pod koniec okresu między kolejnymi dawkami przy dawkowaniu raz na dobę.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy w postaci wziewnej i (lub) doustnej, leczenie montelukastem znacząco poprawiało, w porównaniu z placebo, kontrolę astmy (zmiana względem wartości początkowej: FEV_1: 8,55% *vs.* -1,74%, zmniejszenie całkowitego zużycia β-agonisty: -27,78% *vs.* 2,09%).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany. U dorosłych po podaniu na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) występuje po 3 godzinach (T_{max}). Średnia biodostępność po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku wykazano w badaniach klinicznych, w których tabletki powlekane 10 mg były podawane niezależnie od czasu przyjmowania posiłków.

U dorosłych po podaniu na czczo tabletki do rozgryzania i żucia 5 mg lek osiąga C_{max} w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, 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 lek osiąga C_{max} w ciągu 2 godzin. Średnia wartość C_{max} jest o 66% większa, a średnia wartość C_{min} jest mniejsza niż u dorosłych otrzymujących tabletki 10 mg.

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

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

Izoenzym 2C8 układu cytochromu P450 jest głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie montelukastu. Dodatkowo w jego metabolizmie mogą mieć minimalny udział izoenzymy 3A4 i 2C9, chociaż itrakonazol (inhibitor izoenzymu 3A4) nie zmieniał farmakokinetyki montelukastu u zdrowych dorosłych osób otrzymujących 10 mg montelukastu na dobę. Dalsze badania *in vitro* z zastosowaniem mikrosomów wątroby ludzkiej wykazały, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 i 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Eliminacja

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 wydalane niemal wyłącznie z żółcią.

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u osób w podeszłym wieku oraz u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, przyjmuje się, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Brak danych na temat 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 u osób dorosłych) obserwowano zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu krwi. Nie stwierdzono takiego działania podczas stosowania leku w zalecanej dawce 10 mg raz na dobę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono niewielkie, przemijające zmiany parametrów biochemicznych, takich jak aktywność aminotransferazy alaninowej, stężenie glukozy, fosforu i triglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększone wydzielanie śliny, zaburzenia żołądka i jelit, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy te występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małp działania niepożądane występowały po podaniu leku 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 podczas stosowania dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była 24-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach wpływu na płodność samic szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc./dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa ponad 69-krotnie większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej), stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu z równoległą grupą kontrolną przy ekspozycji ponad 24-krotnie większej niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U szczurów nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany z mlekiem u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu myszom i szczurom w dawkach do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m^2 pc. u myszy i 30 000 mg/m^2 pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków zgonu. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej u osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc./dobę u myszy (ekspozycja ponad 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania promieniowaniem 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

Celuloza mikrokrystaliczna

Mannitol (E421)
Krospowidon Żelaza tlenek czerwony (E172)
Hydroksypropyloceluloza
Disodu edetynian
Aromat wiśniowy
Aspartam (E951)
Talk
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium zawierające 14 lub 28 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 14971

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.11.2008 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2016 r.