

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montexal, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera 4 mg montelukastu (*Montelukastum*) w postaci montelukastu sodowego.

Substancja pomocnicza: aspartam (E951) 1,6 mg w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „MOK 4” po jednej stronie i „PHD471” po drugiej.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Montexal wskazany jest pomocniczo w leczeniu astmy u dzieci w wieku od 2 do 5 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których efekty leczenia za pomocą wziewnych kortykosteroidów i stosowanych „doraźnie” krótko działających leków  $\beta_2$ -adrenomimetycznych są niezadowalające.

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

Montexal jest również wskazany w zapobieganiu astmie u dzieci w wieku od 2 lat, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U dzieci produkt leczniczy powinien być stosowany pod nadzorem osoby dorosłej. Dzieciom w wieku od 2 do 5 lat należy podawać 1 tabletkę 4 mg do rozgryzania i żucia raz na dobę, wieczorem. Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, produkt Montexal należy stosować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Montexal w postaci tabletek do rozgryzania i żucia 4 mg nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### Zalecenia ogólne

Terapeutyczny wpływ produktu Montexal na parametry kontroli astmy jest widoczny w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że leczenie produktem Montexal powinno być kontynuowane zarówno w czasie, kiedy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania. Brak danych dotyczących stosowania montelukastu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

#### *Stosowanie produktu Montexal zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z przewlekłą astmą łagodną*

Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z przewlekłą astmą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z przewlekłą astmą łagodną należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz jeżeli nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem objawów 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 epizodami. Jeżeli podczas leczenia, kontrola objawów astmy nie jest zadowalająca (zwykle w ciągu jednego miesiąca), należy rozważyć zastosowanie leczenia dodatkowego lub innego leczenia przeciwzapalnego, zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień kontroli astmy.

#### *Stosowanie produktu Montexal w profilaktyce astmy u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat, u których dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym*

U pacjentów w wieku 2 do 5 lat, skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym może być głównym objawem przewlekłej astmy, która wymaga leczenia wziewnymi kortykosteroidami. Po 2 do 4 tygodniach leczenia montelukastem należy ocenić stan pacjentów. Jeżeli leczenie nie przyniosło zadowalającego efektu, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

#### *Leczenie produktem Montexal w odniesieniu do innych metod leczenia astmy*

Jeśli produkt Montexal jest stosowany jako lek pomocniczy do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej produktem Montexal (patrz punkt 4.4).

Dla pacjentów w wieku powyżej 15 lat dostępne są tabletki powlekane 10 mg.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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

Należy poinformować pacjentów, że do leczenia ostrych napadów astmy nigdy nie należy stosować montelukastu w postaci doustnej. Do tego celu pacjenci powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich „doraźnie” odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad, należy podać wziewnie krótkodziałającego  $\beta$ -agonistę. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle dawki krótkodziałającego  $\beta$ -agonisty, powinni jak najszybciej zgłosić się do lekarza.

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

Brak jest danych wskazujących na to, że w przypadku jednoczesnego stosowania montelukastu można zmniejszyć dawkę kortykosteroidów podawanych 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-Strauss, który często jest leczony kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze

zmniejszeniem dawki lub odstawieniem kortykosteroidu stosowanego doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonistów receptora leukotrienowego jest związane z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na występujące u pacjentów: eozynofilię, wysypkę pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatię. Pacjenci z takimi objawami powinni być ponownie przebadani, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie oceniony.

***Ten produkt leczniczy zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów (również dzieci) z fenyloketonurią.*** Pacjenci z fenyloketonurią powinni wziąć pod uwagę, że każda tabletkę do rożgryzania i żucia zawierająca 4 mg montelukastu zawiera fenyloalaninę w ilości odpowiadającej 0,898 mg fenyloalaniny na dawkę.

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

Montelukast można podawać jednocześnie z innymi lekami zwykle stosowanymi w zapobieganiu i długotrwałym leczeniu astmy. W badaniach nad interakcjami leków zalecana kliniczna dawka montelukastu nie wpływała klinicznie istotnie na farmakokinetykę następujących leków: teofiliny, prednizonu, prednizolonu, doustnych środków antykoncepcyjnych (etynyloestradiol 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 CYP 3A4 należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wskazują, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla leków metabolizowanych głównie przez CYP 2C8) wykazały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm leków metabolizowanych przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

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

##### *Stosowanie w okresie ciąży*

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

Ograniczona ilość danych pochodzących z dostępnych baz danych, dotyczących zastosowań leku w okresie ciąży, nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem montelukastu a występowaniem wad wrodzonych (tj. wad kończyn), które rzadko zgłaszano na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

##### *Stosowanie w okresie laktacji*

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

Montexal może być stosowany u karmiących piersią matek jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

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

Nie należy spodziewać się, że montelukast będzie wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

#### 4.8 Działania niepożądane

Montelukast oceniano w następujących badaniach klinicznych:

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

U pacjentów leczonych montelukastem następujące działania niepożądane były zgłaszane w badaniach klinicznych często ( $> 1/100$  do  $< 1/10$ ) i częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo:

| Klasyfikacja układów i narządów             | 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 |                                                                     |                                                                                                      | nadmierne pragnienie                                                                                   |

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

Łącznie 502 dzieci w wieku 2 do 5 lat przyjmowało montelukast przez okres, co najmniej 3 miesięcy, 338 przez 6 miesięcy lub dłużej, a 534 przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane:

**Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** zakażenie górnych dróg oddechowych.

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** zwiększona skłonność do krwawień.

**Zaburzenia układu immunologicznego:** reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, nacieki eozynofilowe w wątrobie.

**Zaburzenia psychiczne:** nietypowe sny, w tym koszmary senne, omamy, bezsenność, somnambulizm, drażliwość, lęk, niepokój ruchowy, pobudzenie, w tym zachowanie agresywne lub wrogość, drżenie, depresja, w bardzo rzadkich przypadkach myśli i zachowania samobójcze (skłonności samobójcze).

**Zaburzenia układu nerwowego:** zawroty głowy, senność, parestezje i (lub) hipostezje, drgawki.

**Zaburzenia serca:** kołatanie serca.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** krwawienie z nosa.

**Zaburzenia żołądka i jelit:** biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, dyspepsja, nudności, wymioty.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zwiększona aktywność aminotransferaz w surowicy (AlAT, AspAT), zapalenie wątroby (w tym cholestatyczne, wątrobowokomórkowe i uszkodzenie wątroby o mieszanej etiologii).

**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 i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk, gorączka.

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

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

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Zgłoszenia te dotyczyły dorosłych i dzieci oraz przyjęcia dawki 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 psychoruchowa.

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

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

**Grupa farmakoterapeutyczna:** *INNE LEKI STOSOWANE W CHOROBAH OBTURACYJNYCH DRÓG ODDECHOWYCH DO STOSOWANIA WEWNĘTRZNEGO, antagoniści receptora leukotrienowego.*

**Kod ATC:** R03D C03

Leukotrieny cysteinylowe (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) 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, który po podaniu doustnym, wiąże się z dużym powinowactwem i selektywnością z receptorem CysLT<sub>1</sub>. W badaniach klinicznych montelukast w małej dawce 5 mg hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD<sub>4</sub>. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywoływane przez  $\beta$ -agonistę było addytywne z działaniem powodowanym przez montelukast. Leczenie montelukastem hamowało zarówno wczesną, jak i późną fazę 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 oddzielnym badaniu leczenie montelukastem powodowało znamienne zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U osób dorosłych oraz u dzieci w wieku od 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, powodował zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej, jednocześnie poprawiając kliniczną kontrolę astmy.

W badaniach z udziałem osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg podawany raz na dobę, w porównaniu z placebo, powodował znamienne poprawę mierzonej rano natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV<sub>1</sub>; 10,4% vs 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; 24,5 l/min vs 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia  $\beta$ -agonisty (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). Poprawa w zakresie zgłaszanych przez pacjentów dziennych i nocnych objawów astmy była znamienne większa niż w grupie placebo.

Badania u osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidami w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV<sub>1</sub> względem wartości początkowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej, odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia  $\beta$ -agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z podanym wziewnie beklometazonem (200  $\mu$ g dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwiał uzyskanie szybszej reakcji początkowej na leczenie, chociaż w trakcie 12-tygodniowego badania beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (procentowa zmiana względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu względem beklometazonu wynosiła: dla FEV<sub>1</sub>: odpowiednio 7,49% i 13,3%; dla zużycia  $\beta$ -agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednak, w porównaniu z beklometazonem, znaczny odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągnął podobną odpowiedź kliniczną (np. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV<sub>1</sub> o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, a w grupie leczonej montelukastem taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów).

W badaniu klinicznym trwającym 12 tygodni, kontrolowanym placebo, u dzieci w wieku 2 do 5 lat, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę powodował poprawę wskaźników kontroli astmy w porównaniu z grupą placebo, niezależnie od jednocześnie stosowanego leczenia przeciw astmie (kortykosteroidy lub kromoglikan sodowy w postaci wziewnej lub z nebulizatora). Sześćdziesiąt procent pacjentów nie stosowało innego leczenia przeciw astmie. Montelukast powodował zmniejszenie nasilenia objawów w ciągu dnia (w tym kaszlu, świstów, trudności w oddychaniu i ograniczenia aktywności fizycznej) i w nocy, w porównaniu z placebo. Montelukast również powodował zmniejszenie zużycia  $\beta$ -agonisty i kortykosteroidu stosowanych doraźnie w przypadku nasilenia się objawów astmy, w porównaniu z placebo. U pacjentów przyjmujących montelukast ilość dni wolnych od objawów astmy była większa niż w grupie z placebo. Efekt leczenia występował po podaniu pierwszej dawki.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą łagodną i epizodami zaostrzenia, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znamienne ( $p \leq 0,001$ ) zmniejszał częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ vs 2,34 EZ), [EZ zdefiniowano jako utrzymywanie się przez  $\geq 3$  kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania  $\beta$ -agonisty lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacja z powodu astmy]. Procentowe

zmniejszenie częstości występowania zaostrzeń astmy w ciągu roku wynosiło 31,9% przy 95% CI od 16,9 do 44,1.

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku od 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znamienne poprawiał czynność układu oddechowego (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszał zużycie doraźnie podawanego  $\beta$ -agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu porównawczym, trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, wykazano nie mniejszą skuteczność montelukastu w stosunku do wziewnego flutykazonu w zwiększeniu odsetka dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD), pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach 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. Różnica pomiędzy grupami w zakresie zwiększenia średniego odsetka RFD, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była znamienna statystycznie (-2,8; 95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako brak różnicy klinicznej (non-inferior).

W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

- FEV<sub>1</sub> zwiększył się z 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz z 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Różnica pomiędzy grupami w zakresie średniego zwiększenia wartości FEV<sub>1</sub>, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wynosiła -0,02 l (95% CI od -0,06 do 0,02). Średnie zwiększenie FEV<sub>1</sub> od początku badania wyrażone jako procent wartości przewidywanej wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian przewidywanej wartości FEV<sub>1</sub> od początku badania, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła -2,2%, (95% CI od -3,6 do -0,7).
- Odsetek dni, w których pacjenci stosowali betamimetyki, zmniejszył się w grupie otrzymującej montelukast z 38,0 do 15,4, a w grupie leczonej flutykazonem z 38,5 do 12,8. Dla tego parametru średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła 2,7%, (95% CI od 0,9 do 4,5).
- Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako okres zaostrzenia astmy wymagający stosowania steroidów doustnych, nieplanowana wizyta u lekarza, zgłoszenie się na izbę przyjęć lub hospitalizacja), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon. Iloraz szans (ang. odds ratio, OR) był istotny i wyniósł 1,38 (95% CI od 1,04 do 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 pomiędzy grupami, obliczonej metodą najmniejszych kwadratów, wynoszącej 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

Istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli obserwowano u dorosłych w trwającym 12 tygodni badaniu (maksymalne zmniejszenie FEV<sub>1</sub> 22,33% dla montelukastu vs 32,40 dla placebo; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem 44,22 min vs 60,64 min). Efekt ten obserwowano w ciągu 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie FEV<sub>1</sub> o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV<sub>1</sub> do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV<sub>1</sub> mierzonego przed wysiłkiem 17,76 min

vs 27,98 min). W obu wspomnianych powyżej badaniach efekt działania leku oceniano pod koniec okresu dawkowania raz na dobę.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na kwas acetylosalicylowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienne poprawę kontroli astmy (zmiana FEV<sub>1</sub> odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie zużycia  $\beta$ -agonisty odpowiednio o -27,78% i 2,09%, względem wartości początkowej).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym montelukast jest szybko wchłaniany.

U dorosłych, po podaniu na czczo tabletki powlekanej zawierającej 10 mg montelukastu, średnie maksymalne stężenie w osoczu ( $C_{\max}$ ) jest osiągane w ciągu 3 godzin ( $T_{\max}$ ). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na dostępność biologiczną ani na  $C_{\max}$  po podaniu doustnym. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność 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 zawierającej 5 mg montelukastu,  $C_{\max}$  jest osiągane 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 zawierającej 4 mg montelukastu,  $C_{\max}$  jest osiągane 2 godziny po podaniu. Średnia wartość  $C_{\max}$  jest 66% większa, natomiast średnia wartość  $C_{\min}$  jest mniejsza niż u dorosłych przyjmujących 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 promieniotwórczo montelukastem wskazują na minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Poza tym, stężenia materiału promieniotwórczego po 24 godzinach po podaniu dawki we wszystkich pozostałych tkankach były minimalne.

### Metabolizm

Montelukast jest intensywnie metabolizowany. W badaniach z zastosowaniem dawek terapeutycznych stężenia metabolitów w osoczu w stanie stacjonarnym były nieoznaczalne zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

W badaniach *in vitro* przeprowadzonych z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wykazano, że w przemianach metabolicznych montelukastu biorą udział izoenzymy 3A4, 2A6 oraz 2C9 cytochromu P450. Wyniki dalszych badań *in vitro* przeprowadzonych z zastosowaniem mikrosomów ludzkiej wątroby pokazują, że terapeutyczne stężenia montelukastu w osoczu nie hamują izoenzymów 3A4, 2C9, 1A2, 2A6, 2C19 ani 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

### Eliminacja

Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu znakowanego promieniotwórczo montelukastu, 86% dawki znakowanej promieniotwórczo wykryto w kale z 5-dobowej zbiórki a < 0,2% w moczu. W połączeniu z przewidywaną dostępnością biologiczną montelukastu po podaniu doustnym wyniki te wskazują, że montelukast i jego metabolity są wydalone niemal wyłącznie z żółcią.

### Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów

Nie jest konieczna zmiana dawki u osób w podeszłym wieku ani u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalone z żółcią, można założyć, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (powyżej 9 punktów wg klasyfikacji Child-Pugh).

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach dotyczących działania toksycznego leku, przeprowadzonych na zwierzętach, stwierdzono nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej oraz stężenia glukozy, fosforu i trójglicerydów w surowicy. Objawami toksycznego działania leku u zwierząt były: zwiększenie wydzielania śliny, objawy ze strony przewodu pokarmowego, luźne stolce i zaburzenia równowagi elektrolitowej. Objawy takie występowały po podaniu dawek, po których ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 17 razy większa, niż po zastosowaniu dawki klinicznej. U małych zwierząt niepożądane występowały po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na 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 ponad 24 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach analizujących wpływ na płodność u samic szczura, w których zwierzętom podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja ogólnoustrojowa była ponad 69 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej, przy ekspozycji ogólnoustrojowej ponad 24 razy 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 doustnym montelukastu sodowego myszom i szczurom w dawkach do 5000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u myszy i 30 000 mg/m<sup>2</sup> pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć po zastosowaniu największych dawek. Takie dawki odpowiadają w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej dla pacjentów dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

Stwierdzono, że u myszy montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (ekspozycja około 200 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej) nie wykazuje działania fototoksycznego podczas naświetlania 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  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Kroscarmeloza sodowa  
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona  
Aspartam (E 951)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat wiśniowy (Glicerolu trioctan-E1518, sodu oktenylobursztynian-E1450)  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry OPA/AluminiumPVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 50, 98 i 100 tabletek do rozgryzania i żucia.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego**

Bez szczególnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ICN Polfa Rzeszów S.A.  
ul. Przemysłowa 2  
35-959 Rzeszów

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** 17499

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA** 2010-11-16

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

2010-11-16