

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Montelukast Invent Farma, 5 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do rozgryzania i żucia zawiera montelukast sodowy w ilości, która odpowiada 5 mg montelukastu.

Substancja pomocnicza: aspartam (E 951) 3,0 mg w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Tabletka jest różowa, okrągła, o średnicy 9,2 – 10,0 mm, obustronnie wypukła, z wytłoczonym napisem „5” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Montelukast Invent Farma, 5 mg wskazany jest pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną do umiarkowanej, u których efekty leczenia astmy wziewnymi kortykosteroidami i „doraźnie” stosowanymi krótko działającymi lekami beta-adrenomimetycznymi są niezadowalające.

Montelukast Invent Farma, 5 mg może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną, u których w ostatnim okresie nie występowały ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Montelukast Invent Farma, 5 mg wskazany jest też w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 6 lat i starszych, w której dominującym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod nadzorem osoby dorosłej. Dawka dla dzieci w wieku 6 do 14 lat to jedna 5 mg tabletka do rozgryzania i żucia podawana raz na dobę, przyjmowana wieczorem. Jeśli o tej porze przyjmowany jest posiłek, Montelukast Invent Farma należy przyjąć 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zalecenia ogólne. Wpływ terapeutyczny produktu Montelukast Invent Farma na wskaźniki kontroli astmy występuje w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że przyjmowanie produktu

Montelukast Invent Farma 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 leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Dawkowanie jest takie samo zarówno dla pacjentów płci męskiej, jak i żeńskiej.

Stosowanie produktu Montelukast Invent Farma 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 astmą przewlekłą o łagodnym nasileniu należy rozważać wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz jeśli nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, przewlekła astma łagodna charakteryzuje się występowaniem astmatycznych objawów 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 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. Stopień kontroli astmy należy okresowo oceniać.

Leczenie produktem Montelukast Invent Farma w odniesieniu do innych metod leczenia astmy

Podczas stosowania produktu Montelukast Invent Farma jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej produktem Montelukast Invent Farma (patrz punkt 4.4).

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

Dla dzieci od 2 do 5 lat dostępne są 4 mg tabletki do rozgryzania i żucia.

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 montelukastu w postaci doustnej nie można nigdy stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i do tego celu powinni mieć przygotowany łatwo dostępny zwykle stosowany przez nich „doraźnie” odpowiedni lek. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować preparat krótko działającego beta-agonisty w postaci wziewnej. Jeśli pacjenci potrzebują większej niż zwykle dawki krótko działającego wziewnego beta-agonisty, pacjenci powinni jak najszybciej zgłosić się po poradę do 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-Strauss, często leczonego kortykosteroidami stosowanymi ogólnie. Przypadki wystąpienia tego zespołu zwykle, lecz nie zawsze, były związane ze zmniejszeniem dawki lub odstawieniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane

z pojawieniem się zespołu Churga-Strauss. Lekarz powinien zwrócić 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.

Montelukast Invent Farma zawiera aspartam, który jest źródłem fenyloalaniny. U pacjentów chorych na fenyloketonurię należy wziąć pod uwagę, że każda tabletka do rozgryzania i żucia 5 mg zawiera 1,68 mg fenyloalaniny na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Montelukast można stosować 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 produktów leczniczych: 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, szczególnie u dzieci, podczas jednoczesnego podawania montelukastu z lekami pobudzającymi aktywność CYP 3A4, takimi jak: fenytoina, fenobarbital i ryfampicyna.

Badania *in vitro* wykazały, że montelukast jest silnym inhibitorem CYP 2C8. Jednakże, dane z badania klinicznego dotyczącego interakcji montelukastu z rozyglitazonem (substrat badawczy reprezentatywny dla produktów leczniczych metabolizowanych głównie z udziałem CYP2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo*. Dlatego nie uważa się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z przez ten enzym (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie w czasie ciąży

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

Ograniczona ilość danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań leku w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między przyjmowaniem produktu Montelukast Invent Farma, a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko były zgłaszane na całym świecie po wprowadzeniu leku do obrotu.

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

Stosowanie w okresie laktacji

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

Montelukast Invent Farma może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie jest spodziewany wpływ montelukastu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, w bardzo rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany w następujących badaniach klinicznych:

- 10 mg tabletki powlekane u około 4 000 pacjentów w wieku 15 lat i starszych
- 5 mg tabletki do rozgryzania i żucia u około 1 750 dzieci w wieku 6 do 14 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem zgłaszano często ($> 1/100$ do $< 1/10$) wymienione poniżej działania niepożądane i częściej niż u pacjentów otrzymujących placebo:

Klasyfikacja układów i narządów	Pacjenci w wieku 15 lat i starsi (dwa badania 12-tygodniowe; n=795)	Dzieci w wieku 6 do 14 lat (jedno badanie 8-tygodniowe; n=201) (dwa badania 56-tygodniowe; n=615)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha	

Podczas długotrwałego stosowania w próbach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u dorosłych oraz przez okres do 12 miesięcy u dzieci w wieku 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 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

Zaburzenia układu immunologicznego: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja, nacieki eozynofiliów w wątrobie.

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

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, niestrawność, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zwiększona aktywność aminotranferaz w surowicy (AlAT, AspAT), cholestatyczne zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, wybroczyny podskórne, pokrzywka, świąd, wysypka, rumień guzowaty.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle stawów, bóle mięśni, w tym kurcze mięśni.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: osłabienie i (lub) zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęki, gorączka. U pacjentów z astmą podczas leczenia montelukastem bardzo rzadko zgłaszano przypadki występowania 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 dotyczących leczenia przewlekłej astmy montelukast podawano dorosłym pacjentom w dawkach do 200 mg na dobę przez 22 tygodnie, a w badaniach krótkotrwałych do 900 mg na dobę przez około tydzień, bez klinicznie istotnych działań niepożądanych.

Po wprowadzeniu leku do obrotu oraz podczas badań klinicznych z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Zgłoszenia te dotyczą dorosłych i dzieci oraz przyjęcia dawki tak dużej jak 1 000 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, nadmierne 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 chorobach obturacyjnych dróg oddechowych do stosowania wewnętrznego. Antagonista receptora leukotrienowego.
Kod ATC: R03D C03.

Leukotrieny cysteinylowe (LTC_4 , LTD_4 , LTE_4) to eikozanoidy o silnym działaniu zapalnym, uwalniane z różnych komórek, w tym z komórek tucznych i granulocytów kwasochłonnych (eozynofilów). 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, zmianę przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem CysLT₁. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych dawkach (5 mg) hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD_4 . Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane przez β -agonistę było addytywne z działaniem powodowanym przez montelukast. 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 oraz u dzieci. W osobnym badaniu stwierdzono, że montelukast spowodował znamienne zmniejszenie liczby eozynofilów w drogach oddechowych (pomiar w płwocinie). U pacjentów dorosłych oraz u dzieci w wieku 2 do 14 lat montelukast, w porównaniu z placebo, spowodował zmniejszenie liczby granulocytów kwasochłonnych we krwi obwodowej wraz z poprawą klinicznej kontroli astmy.

W badaniach u osób dorosłych montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁; 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 (zmiana FEV₁ w porównaniu do wartości początkowych podczas jednoczesnego stosowania beklometazonu w postaci wziewnej i montelukastu w porównaniu ze zmianą podczas stosowania samego beklometazonu w postaci wziewnej o odpowiednio 5,43% i 1,04%; zmiana zużycia beta-agonisty: odpowiednio o -8,70% i 2,64%). W porównaniu z beklometazonem w postaci wziewnej (200 µg, dwa razy na dobę; dozownik ciśnieniowy z komorą inhalacyjną) montelukast umożliwił uzyskanie szybszej reakcji na leczenie, chociaż podczas 12-tygodniowego badania, beklometazon zapewnił większą średnią skuteczność leczenia (odsetek zmiany względem wartości początkowej odpowiednio podczas stosowania montelukastu lub beklometazonu wynosił: w odniesieniu do FEV₁: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia beta-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu znaczny odsetek pacjentów leczonych montelukastem osiągnął podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV₁ o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy u około 42% pacjentów leczonych montelukastem uzyskano taką samą odpowiedź).

W badaniu klinicznym trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat, montelukast w dawce 5 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, znamienne poprawiał czynność układu oddechowego (zmiana FEV₁ odpowiednio o 8,71% i o 4,16%, względem wartości początkowej; zmiana porannego PEFR odpowiednio o 27,9 l/min i o 17,8 l/min, względem wartości początkowej) oraz zmniejszenie zużycia „doraźnie” podawanego beta-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat z przewlekłą astmą łagodną porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy. Wykazano taką samą skuteczność montelukastu i flutykazonu w procentowym zwiększaniu liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD), pierwszorzędowy punkt końcowy. Osiągnięta po okresie 12 miesięcy leczenia, wyrażona w procentach, RFD zwiększyła się z 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz z 60,9 do 86,7 w grupie otrzymującej flutykazon. Średnia różnica pomiędzy grupami pod względem wyrażonej w procentach RFD obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna statystycznie i wyniosła: -2,8 (95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako brak różnicy klinicznej. W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień opanowania objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:

FEV₁ zwiększył się od 1,83 l do 2,09 l w grupie leczonej montelukastem oraz od 1,85 l do 2,14 l w grupie leczonej flutykazonem. Średnia różnica wartości FEV₁ pomiędzy badanymi grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów wynosiła -0,02 l przy 95% CI od -0,06 do 0,02. Średnie zwiększenie FEV₁ 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 FEV₁ od początku badania obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna i wyniosła: -2,2% przy 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 była istotna: 2,7% przy 95% CI od 0,9 do 4,5.

Odsetek pacjentów, u których doszło do napadu astmy (definiowanego jako zaostrzenie astmy wymagające stosowania steroidów doustnych, nieplanowanej wcześniej wizyty u lekarza, zgłoszenia się na izbę przyjęć lub hospitalizacji), wyniósł 32,2 w grupie leczonej montelukastem oraz 25,6 w grupie przyjmującej flutykazon; iloraz szans (ang. odds ratio, OR) (95% CI) był istotny i wyniósł: 1,38 przy 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

flutyzonon. Średnia różnica pomiędzy grupami obliczona metodą najmniejszych kwadratów była istotna: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

Istotne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli obserwowano u dorosłych w trwającym 12 tygodni badaniu (maksymalny spadek FEV₁ dla montelukastu wyniósł 22,33% w porównaniu z 32,40% dla placebo; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie leku utrzymywało się przez 12 tygodni trwania badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu u dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalny spadek FEV₁ odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV₁ do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV₁ mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu wspomnianych badaniach działanie leku oceniano pod koniec okresu oddzielającego dawkowanie raz na dobę.

U pacjentów z astmą związaną z nadwrażliwością na aspirynę, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znaczącą poprawę kontroli astmy (FEV₁ 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 doustnym na czczo tabletki powlekanej 10 mg średnie maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) jest osiągnięte w ciągu 3 godzin (T_{max}). Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 64%. Standardowy posiłek nie wpływa na biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu. 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 5 mg C_{max} osiągnięte jest w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73%, a standardowy posiłek wpływa na jej zmniejszenie do 63%.

Dystrybucja. Montelukast wiąże się z białkami osocza w ponad 99%. Objętość dystrybucji montelukastu w stanie stacjonarnym wynosi przeciętnie 8-11 litrów. Badania na szczurach z zastosowaniem znakowanego promieniotwórczo montelukastu wykazują minimalne przenikanie przez barierę krew-mózg. Ponadto, stężenia materiału promieniotwórczego po 24 godzinach po podaniu dawki we wszystkich pozostałych tkankach były minimalne.

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

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

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

Stosowanie leku w różnych grupach pacjentów. Nie jest konieczne dostosowywanie 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 na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (w skali Child-Pugh > 9 punktów).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od zalecanych do stosowania 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 nieznaczne, przemijające zmiany aktywności aminotransferazy alaninowej, stężenia glukozy, fosforu i triglicerydów 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 leku w dawce, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest >17 razy większa niż po dawce klinicznej stosowanej u ludzi. U małych zwierząt działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca ekspozycję ogólnoustrojową > 232 razy większą niż dawka kliniczna). W badaniach na zwierzętach montelukast nie miał wpływu na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której ekspozycja ogólnoustrojowa jest 24 razy większa niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (powodująca ekspozycję ogólnoustrojową > 69 razy większą niż ekspozycja po zastosowaniu dawki klinicznej) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do grupy kontrolnej dla ekspozycji ogólnoustrojowej > 24 razy niż ekspozycja po zazwyczaj stosowanej dawce klinicznej. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i jest wydzielany do mleka u zwierząt.

Po jednorazowym podaniu montelukastu sodowego myszom i szczurom w maksymalnej dawce do 5 000 mg/kg mc. (co odpowiada 15 000 mg/m² pc. u myszy i 30 000 mg/m² pc. u szczurów) nie stwierdzono przypadków padnięć. Taka dawka odpowiada w przeliczeniu dawce 25 000 razy większej od zalecanej dawki dobowej dla osób dorosłych (przyjmując, że masa ciała pacjenta wynosi 50 kg).

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około > 200 razy większą ekspozycję ogólnoustrojową niż dawka kliniczna stosowana u ludzi) 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
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Aromat truskawkowy (z glikolem propylenowym (E 1520))
Aspartam (E 951)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PA/Aluminium/PVC/Aluminium pakowane jako:

Blistry (z oznakowanymi dniami tygodnia), w opakowaniach po 7, 14, 28, 56, 84, 98, i 140 tabletek.

Blistry (nieoznakowane dniami tygodnia), w opakowaniach po 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 i 200 tabletek.

Blistry (podzielne na dawki pojedyncze) w opakowaniach po 49, 50 i 56 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

Invent Farma, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona - Hiszpania

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

Pozwolenie nr [17538](#)

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

2010-12-02

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2010-12-02