CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sitemortak, 4 mg, tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka do rozgryzania i żucia produktu leczniczego Sitemortak zawiera 4 mg montelukastu w postaci montelukastu sodowego.

Substancje pomocnicze:
Każda tabletka do rozgryzania i żucia produktu leczniczego Sitemortak zawiera 3,6 mg laktozy jednowodnej i 1,2 mg aspartamu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka do rozgryzania i żucia.

Różowa, cętkowana, owalna, obustronnie wypukła, z wytłoczonym napisem M4 z jednej strony.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sitemortak jest wskazany pomocniczo w leczeniu astmy u tych pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną lub umiarkowaną, u których leczenie za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów i „doraźnie" stosowanych krótko działających ß-agonistów nie zapewnia odpowiedniej klinicznej kontroli objawów astmy.

Produkt leczniczy Sitemortak może być również stosowany zamiast małych dawek wziewnych kortykosteroidów u pacjentów w wieku od 2 do 5 lat z astmą przewlekłą łagodną, u których w ostatnim okresie nie obserwowano ciężkich napadów astmy wymagających stosowania doustnych kortykosteroidów i którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.2).

Produkt leczniczy Sitemortak jest także wskazany w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku 2 lat i starszych, w której głównym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania:
Do stosowania doustnego. Tabletki należy żuć.

Ten produkt leczniczy należy podawać dziecku pod ścisłą kontrolą osoby dorosłej.
Dawką dla dzieci w wieku od 2 do 5 lat jest jedna tabletka do rozgryzania i żucia 4 mg na dobę, przyjmowana wieczorem. W razie przyjmowania o tej porze posiłku, produkt leczniczy Sitemortak należy przyjmować 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. W tej grupie wiekowej dostosowanie dawki nie jest konieczne. Produkt leczniczy Sitemortak 4 mg w postaci tabletek do rozgryzania i żucia nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zalecenia ogólne.
Wpływ terapeutyczny produktu leczniczego Sitemortak na wskaźniki kontroli astmy widoczny jest w pierwszej dobie. Należy wyjaśnić pacjentom, że stosowanie produktu leczniczego Sitemortak należy kontynuować zarówno wtedy, gdy objawy astmy są pod kontrolą, jak i w okresach zaostrzenia astmy.

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 jest taka sama niezależnie od płci.

Stosowanie produktu leczniczego Sitemortak zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u pacjentów z astmą przewlekłą łagodną
Montelukast nie jest zalecany do stosowania w monoterapii u pacjentów z astmą przewlekłą umiarkowaną. Stosowanie montelukastu zamiast małych dawek kortykosteroidów wziewnych u dzieci z astmą przewlekłą łagodną należy rozważać jedynie wtedy, gdy w ostatnim okresie nie występowały u nich ciężkie napady astmy wymagające stosowania doustnych kortykosteroidów oraz u pacjentów, którzy nie potrafią stosować kortykosteroidów wziewnych (patrz punkt 4.1). Zgodnie z definicją, astma przewlekła łagodna 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 kolejnymi epizodami. Jeżeli do wizyty kontrolnej (zwykle w ciągu jednego miesiąca) nie udaje się w zadowalającym stopniu opanować objawów astmy, należy rozważyć włączenie dodatkowego leku przeciwzapalnego lub zmianę leku zgodnie ze schematem leczenia astmy. Należy okresowo oceniać stopień opanowania objawów astmy.

Stosowanie produktu leczniczego Sitemortak w zapobieganiu astmie u pacjentów w wieku od 2 lat do 5 lat, u których głównym objawem jest skurcz oskrzeli wywołany wysiłkiem fizycznym.
U pacjentów w wieku od 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 nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi, należy rozważyć dodatkowe lub inne leczenie.

Leczenie produktem leczniczym Sitemortak w odniesieniu do innych metod leczenia astmy.
Podczas stosowania produktu leczniczego Sitemortak jako leku pomocniczego do wziewnych kortykosteroidów, nie należy nagle zastępować kortykosteroidów w postaci wziewnej produktem leczniczym Sitemortak (patrz punkt 4.4).

Dla innych grup wiekowych są przeznaczone inne moce i postacie farmaceutyczne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy poinformować pacjentów, że montelukastu w postaci doustnej nie wolno stosować w leczeniu ostrych napadów astmy i w takim przypadku powinni mieć łatwy dostęp do zwykle stosowanego przez nich doraźnie odpowiedniego leku. Jeśli wystąpi ostry napad astmy, należy stosować krótko działającego ß-agonistę w postaci wziewnej. Jeśli konieczne jest zastosowanie więcej niż zwykle inhalacji krótko działającego ß-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 przerwaniem terapii kortykosteroidem stosowanym doustnie. Nie można wykluczyć ani potwierdzić, że stosowanie antagonisty receptora leukotrienowego jest związane z wystąpieniem zespołu Churga-Strauss. Lekarze powinni zwrócić szczególną uwagę na występujące u pacjentów objawy, takie jak: eozynofilia, wysypka pochodzenia naczyniowego, nasilenie objawów płucnych, powikłania kardiologiczne i (lub) neuropatie. Pacjentów, u których wystąpią takie objawy, należy ponownie zbadać, a stosowany u nich schemat leczenia ponownie ocenić.

Produkt leczniczy Sitemortak zawiera aspartam, źródło fenyloalaniny. Może być szkodliwy dla pacjentów chorych na fenyloketonurię.
Produkt leczniczy Sitemortak zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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.

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

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 CYP 2C8) wskazywały, że montelukast nie hamuje izoenzymu CYP 2C8 *in vivo.* Dlatego nie przewiduje się, że montelukast znacząco zmienia metabolizm produktów leczniczych metabolizowanych z udziałem tego enzymu (np. paklitaksel, rozyglitazon i repaglinid).

4.6 Ciąża i laktacja

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

Ograniczona ilość danych z dostępnych baz danych dotyczących zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazuje na istnienie związku przyczynowego między przyjmowaniem produktu leczniczego Sitemortak a występowaniem wad rozwojowych (np. wad kończyn), które rzadko były zgłaszane na całym świecie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Produkt leczniczy Sitemortak może być stosowany w ciąży jedynie wówczas, gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

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

Produkt leczniczy Sitemortak może być stosowany u kobiet karmiących piersią jedynie wówczas,

gdy zostanie to uznane za bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Nie oczekuje się, aby montelukast wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Jednakże, w bardzo rzadkich przypadkach, zgłaszano występowanie senności lub zawrotów głowy.

4.8 Działania niepożądane

Montelukast był oceniany 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 6 do 14 lat oraz
- tabletki do rozgryzania i żucia 4 mg u 851 dzieci w wieku 2 do 5 lat.

W badaniach klinicznych u pacjentów leczonych montelukastem często (≥ 1/100 do <1/10) zgłaszano wymienione poniżej działania niepożądane, związane ze stosowaniem leku, występujące 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)**	**Dzieci w wieku 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			pragnienie

Podczas długotrwałego stosowania w badaniach klinicznych z udziałem ograniczonej liczby pacjentów, przez okres do 2 lat u osób dorosłych oraz przez okres do 12 miesięcy u dzieci w wieku 6 do 14 lat nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.
Ogółem 502 dzieci w wieku 2 do 5 lat było leczonych montelukastem przez okres co najmniej 3 miesięcy, 338 przez okres 6 miesięcy lub dłużej oraz 534 pacjentów przez 12 miesięcy lub dłużej. Podczas długotrwałego leczenia nie stwierdzono zmian profilu bezpieczeństwa.

Po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano następujące działania niepożądane:

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: zwiększona skłonność do krwawień.

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

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

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

Zaburzenia serca: kołatanie serca.

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

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nudności, wymioty.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, siniaczenie, 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 przewlekłej 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 z zastosowaniem montelukastu zgłaszano przypadki ostrego przedawkowania. Zgłoszenia te dotyczyły dorosłych i dzieci stosujących dawkę tak dużą, jak 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, 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: Antagonista receptora leukotrienowego

Kod ATC: R 03 DC 03

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 oraz napływ granulocytów kwasochłonnych.

Montelukast jest związkiem, który po podaniu doustnym z dużym powinowactwem i selektywnością wiąże się z receptorem $CysLT_1$. W badaniach klinicznych wykazano, że montelukast w małych

dawkach, takich jak 5 mg, hamuje skurcz oskrzeli wywołany wdychaniem LTD_4. Rozszerzenie oskrzeli obserwowano w ciągu 2 godzin po podaniu doustnym. Działanie rozszerzające oskrzela wywołane podaniem ß-agonisty nasilało się pod wpływem montelukastu. 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 plwocinie). 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 kliniczną poprawą kontroli astmy.

W badaniach z udziałem osób dorosłych, montelukast w dawce 10 mg raz na dobę, w porównaniu z placebo, spowodował znaczącą poprawę mierzonej rano, natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej FEV_1 (zmiana o 10,4% *vs* 2,7%, względem wartości początkowej), porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEFR; zmiana o 24,5 l/min *vs* 3,3 l/min, względem wartości początkowej) oraz powodował znamienne zmniejszenie całkowitego zużycia ß-agonisty (odpowiednio o -26,1% i -4,6%, względem wartości początkowej). W porównaniu z grupą placebo pacjenci przyjmujący montelukast zgłaszali znamienne zmniejszenie objawów astmatycznych zarówno dziennych, jak i nocnych.

Badania z udziałem osób dorosłych wykazały, że montelukast przynosi dodatkowe korzyści kliniczne podczas stosowania w skojarzeniu z kortykosteroidem w postaci wziewnej (procentowa zmiana FEV_1 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 ß-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 początkowej 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 FEV_1: odpowiednio 7,49% i 13,3%; w odniesieniu do zużycia ß-agonisty: odpowiednio -28,28% i -43,89%). Jednakże w porównaniu do beklometazonu u znacznego odsetka pacjentów leczonych montelukastem stwierdzono podobną reakcję kliniczną (tzn. u 50% pacjentów leczonych beklometazonem stwierdzono poprawę FEV_1 o około 11% lub więcej względem wartości początkowej, podczas gdy taką samą odpowiedź uzyskano u około 42% pacjentów leczonych montelukastem).

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

W badaniu trwającym 12 miesięcy, kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 2 do 5 lat z astmą łagodną z okresowymi zaostrzeniami, montelukast w dawce 4 mg raz na dobę znamiennie ($p \leq 0,001$) zmniejszył częstość występowania epizodów zaostrzenia (EZ) astmy w ciągu roku, w porównaniu z placebo (odpowiednio 1,6 EZ względem 2,34 EZ), [EZ został zdefiniowany jako utrzymywanie się przez ≥ 3 kolejne dni objawów astmy wymagających stosowania β-adrenomimetyku lub kortykosteroidów (doustnie lub wziewnie) lub hospitalizacji 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 trwającym 8 tygodni, w którym uczestniczyły dzieci w wieku 6 do 14 lat, w grupie przyjmującej montelukast 5 mg raz na dobę, w porównaniu z grupą placebo, stwierdzono znamienną poprawę wskaźników czynności układu oddechowego (zmiana FEV_1 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 ß-agonisty (odpowiednio o -11,7% i +8,2%, względem wartości początkowej).

W badaniu trwającym 12 miesięcy, w którym porównano skuteczność montelukastu i wziewnego flutykazonu w kontroli astmy u dzieci w wieku 6 do 14 lat z astmą przewlekłą łagodną, montelukast nie był gorszy od flutykazonu pod względem procentowego zwiększenia liczby dni bez konieczności doraźnego stosowania leków przerywających napad astmy (ang. asthma rescue-free days, RFD), co stanowiło pierwszorzędowy punkt końcowy. Po 12 miesiącach leczenia wyrażona w procentach średnia wartość RFD zwiększyła się od 61,6 do 84,0 w grupie otrzymującej montelukast oraz od 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 (-2,8 przy 95% CI od -4,7 do -0,9), ale utrzymała się w granicach uprzednio zdefiniowanych jako klinicznie nie gorsza.
W 12-miesięcznym okresie leczenia zarówno montelukast, jak i flutykazon poprawiły stopień kontroli objawów astmy w odniesieniu do następujących drugorzędowych kryteriów oceny:
FEV_1 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 FEV_1 pomiędzy 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, wyrażone jako procent należnej wartości, wynosiło 0,6% w grupie leczonej montelukastem i 2,7% w grupie leczonej flutykazonem. Różnica średnich wartości procentowych zmian należnej wartości FEV_1 w stosunku do wartości początkowej. obliczona metodą najmniejszych kwadratów, wyniosła: -2,2% przy 95% CI od -3,6 do -0,7.
Odsetek dni, w których pacjenci stosowali beta-mimetyk, 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 wystąpił napad astmy (napad astmy zdefiniowano jako okres zaostrzenia astmy wymagającego 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) (95% CI) był istotny: równy 1,38 (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. Średnia różnica pomiędzy grupami, obliczona metodą najmniejszych kwadratów, była istotna: 7,3% (95% CI od 2,9 do 11,7).

W trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem osób dorosłych stwierdzono znamienne zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli (maksymalne zmniejszenie FEV_1 wynosiło 22,33% w porównaniu z 32,40% w grupie placebo; czas powrotu wskaźnika FEV_1 do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV_1 mierzonego przed wysiłkiem wyniósł w obu grupach odpowiednio 44,22 min i 60,64 min). Działanie to utrzymywało się przez cały 12-tygodniowy okres badania. Zmniejszenie powysiłkowego skurczu oskrzeli wykazano także w krótkotrwałym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 6 do 14 lat (maksymalne zmniejszenie FEV_1 odpowiednio o 18,27% i 26,11%; czas powrotu wskaźnika FEV_1 do wartości mieszczących się w granicach 5% FEV_1 mierzonego przed wysiłkiem wyniósł odpowiednio 17,76 min i 27,98 min). W obu badaniach działanie oceniano pod koniec okresu między kolejnymi dawkami (dawkowanie raz na dobę).

U pacjentów z astmą i nadwrażliwością na kwas acetylosalicowy, przyjmujących jednocześnie wziewne i (lub) doustne kortykosteroidy, leczenie montelukastem, w porównaniu z placebo, spowodowało znamienną poprawę kontroli astmy (zmiana FEV_1 odpowiednio o 8,55% i -1,74%, względem wartości początkowej; zmniejszenie całkowitego zużycia ß-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 10 mg, 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 biodostępność ani na C_{max} po doustnym podaniu produktu. 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} osiągane jest w ciągu 2 godzin. Średnia dostępność biologiczna po podaniu doustnym wynosi 73% i zmniejsza się do 63% po spożyciu standardowego posiłku.

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

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

Biotransformacja. Montelukast ulega intensywnym przemianom metabolicznym. 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 czy 2D6 cytochromu P450. Udział metabolitów w działaniu terapeutycznym montelukastu jest minimalny.

Wydalanie. Klirens osoczowy montelukastu u zdrowych osób dorosłych wynosi przeciętnie 45 ml/min. Po doustnym podaniu dawki 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 ani u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że montelukast i jego metabolity są wydalane z żółcią, można założyć, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych na temat farmakokinetyki montelukastu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (>9 punktów w skali Childa-Pugha).

Podczas stosowania dużych dawek montelukastu (20 i 60 razy większych od 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 parametrów biochemicznych, takich jak: aktywność 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 narażenie ogólnoustrojowe jest >17 razy większe niż po dawce klinicznej stosowanej u ludzi. W badaniach na małpach działania niepożądane wystąpiły po podaniu leku w dawkach od 150 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca narażenie ogólnoustrojowe >232-krotnie większe niż dawka kliniczna stosowana u ludzi). W badaniach na zwierzętach montelukast nie wpływał na płodność ani na zdolność do reprodukcji podczas stosowania dawki, po której narażenie ogólnoustrojowe jest 24 razy większe niż po zastosowaniu dawki klinicznej. W badaniach na samicach szczura, którym podawano montelukast w dawce 200 mg/kg mc. na dobę (narażenie ogólnoustrojowe >69 razy większe niż narażenie po zastosowaniu dawki klinicznej u ludzi) stwierdzono niewielkie zmniejszenie masy ciała potomstwa. W badaniach na królikach stwierdzono większą częstość występowania niepełnego kostnienia w porównaniu do równoległej grupy kontrolnej zwierząt dla dawki większej >24 razy niż zazwyczaj stosowana dawka kliniczna. Nie stwierdzono żadnych nieprawidłowości u szczurów. Wykazano, że montelukast przenika przez barierę łożyskową i przenika do mleka u zwierząt.

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

W badaniach na myszach stwierdzono, że montelukast w dawkach do 500 mg/kg mc. na dobę (dawka powodująca około >200 razy większe narażenie ogólnoustrojowe 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

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa

Mannitol
Aspartam (E 951)
Magnezu stearynian
Mieszanina barwiąca PB-24880
- Laktoza jednowodna
- Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Aromat wiśniowy Silarom
- Aromaty identyczne z naturalnymi
- Sztuczne aromaty i aromaty naturalne
- Maltodekstryna (ziemniaczana)
- Guma arabska (akacjowa)
- Triacetyna
- Etylomaltol
- Maltol
- Alfa-tokoferol

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

Blister OPA-Aluminium-PVC/Aluminium w opakowaniach zawierających:
7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Limited,
Suite 23, Park Royal House, 23 Park Royal Road,
London NW10 7JH,
Wielka Brytania

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

18007

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

28.03.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.03.2011